

CYP1A2 はフルボキサミンで抑制されるため、併用は避けるべきである⁸⁾。

おわりに

パーキンソン病治療における相互作用について概説した。薬物治療は有効であるが、個人差があると同時に同じ個人でも効果が一定ではない。治療薬の作用には日内変動、日間変動、個人差がみられるが、その機序を把握し適切に対応することにより安定した質の高い治療を実施できる。

文 献

- 1) Wenning GK, O'Connell MT, Patsalos PN, et al : A clinical and pharmacokinetic case study of an interaction of levodopa and antituberculous therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995 ; 10 : 664—667
- 2) Campbell NR, Rankine D, Goodridge AE, et al : Sinemet-ferrous sulphate interaction in patients with Parkinson's disease. *Br J Clin Pharmacol* 1990 ; 30 : 599—605
- 3) Christensen J, Dupont E, OStergaard K : Cabergoline plasma concentration is increased during concomitant treatment with itraconazole. *Mov Disord* 2002 ; 17 : 1360—1362
- 4) Nagai M, Nakatsuka A, Yabe H, et al : Effect of grapefruit juice on cabergoline pharmacokinetics in patients with Parkinson's disease. *Clin Pharmacol Ther* 2005 ; 77 : P84
- 5) Nomoto M, Nagai M, Nakatsuka A, et al : Bioavailability of a dopamine receptor agonist, cabergoline increases through drug interaction with clarithromycin, a macrolide. *Mov Disord* 2004 ; 19 : S277
- 6) Nelson MV, Berchou RC, Kareti D, et al : Pharmacokinetic evaluation of erythromycin and caffeine administered with bromocriptine. *Clin Pharmacol Ther* 1990 ; 47 : 694—697
- 7) Laine K, Anttila M, Helminen A, et al : Dose linearity study of selegiline pharmacokinetics after oral administration : evidence for strong drug interaction with female sex steroids. *Br J Clin Pharmacol* 1999 ; 47 : 249—254
- 8) Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, et al : Fluvoxamine drastically increases concentrations and effects of tizanidine : a potentially hazardous interaction. *Clin Pharmacol Ther* 2004 ; 75 : 331—341

Abstract

Inter- and intraindividual pharmacokinetic variations in the treatment of Parkinson's disease

Masahiro Nomoto, M.D., Akiko Nakatsuka, M.D., Masahiro Nagai, M.D., Hayato Yabe, M.D.,
Takashi Moritoyo, M.D., Hiroyoko Moritoyo, M.D. and Noriko Nisikawa, M.D.
University Department of Clinical Pharmacology and Neurology

In the treatment of Parkinson's disease, levodopa, DCI, MAO-B inhibitor, COMT inhibitors, dopamine receptor agonists, amantadine, anticholinergics have been applied and new drugs are being developed. Levodopa is still the golden standard in the treatment of Parkinson's disease. The study on levodopa bioavailability showed 3-4 times differences in individual patients. Drug-food interactions are prominent in levodopa. Low protein food increased levodopa bioavailability and improved ON or delayed ON in the treatment of Parkinson's disease. Vitamin C or magnesium did not alter the bioavailability of levodopa. The bioavailability of levodopa between the levodopa/carbidopa (100/125) group and the levodopa/benserazide (100/25) group was studied in patients with Parkinson's disease by population PK study. Cmax of levodopa in levodopa/benserazide group was twice as high as in levodopa/carbidopa group. Domperidone, a dopamine receptor antagonist applied as an antiemetic increases bowel movement. The effect of domperidone on levodopa bioavailability was studied, and the combination of domperidone with levodopa increased AUC of levodopa. Clarithromycin or grape fruit juice inhibits both of CYP3A4 and P-glycoprotein which work on metabolism and absorption of drugs. Coadministration of clarithromycin with ergot alkaloids such as cabergoline or bromocriptine increased the AUC up to 2-3 times. Amantadine is excreted through kidney without being metabolized and renal function is the most important factor in the blood concentration of amantadine. In elder women with the body weight of 50 kg or less, creatinine clearance is less than 50 ml/min even though the serum creatinine is within the normal range. Selegiline is metabolized through CYP2D6 and 3A4. Coadministration of quinine, cimetidine, macrolides, antifungals, grape fruit juice increase the bioavailability of selegiline and may augment the antiparkinsonian effect.

(Clin Neurol, 45 : 895—898, 2005)

Key words : Parkinson's disease, individual variation, pharmacokinetics, drug interaction, food

臨床薬理のトピックス— ①

健康食品による健康被害



愛媛大学医学部臨床薬理学
創薬治療内科・神経内科

教授 野中塚正弘
野中塚正弘

◆キーワード

- 健康食品
- 健康被害
- 肝障害
- 閉塞性細気管支炎
- 間質性肺炎
- アママシバ

有効性についての科学的検証を行い、疾病の予防や診療に反映させようとしている。

健康食品について

昭和六〇年に財団法人日本健康・栄養食品協会は、規格基準を設け、健康食品と呼ばれるものの安全・衛生面、表示内容について審査を行って、「健康補助食品」として認定した。

また厚生労働省は健康の保持増進効果を確認した食品を「保健機能食品」として位置づけ、「特定保健用食品(特保)」と「栄養機能食品」を設けた。

「特定保健用食品」は、生活習慣病を回避できるように工夫した食品として、用途・効果を表示することが許可された食品である。原材料の成分分析や配合割合、製造方法などを明らかにする必要がある、医薬品と同様に薬事・食品衛生審議会でも個別に審査される。

また、「栄養機能食品」は、人に必要な栄養成分である一二種類のビタミン(ビタミンA、C、D、

はじめに

近年、医学の進歩や急速な高齢化によって疾病構造が変化し、これまでの西洋医学では十分に対応できない慢性疾患や生活習慣病が増えつつある。これに対して民間療法やサプリメント、鍼灸、漢方、カイロプラクティックなどの補完・代替医療(complementary and alternative medicine; CAM)が注目を浴びている。特に健康食品は、疾患の治療のみでなく、健康人のダイエット、疲労回復、健康増進等を目

的とした方法としても関心が高い。米国では一九九〇年代の調査で成人の四二・一%が代替医療を受けており、NIHに研究部門が設けられた。日本でも国民の七六%は何らかの補完・代替医療を行っており、栄養ドリンク、ダイエット食品、健康食品、ハーブ、漢方薬等の使用が多い。また、一般外来患者を対象とした調査では六一%で、入院でも四九%で何らかの補完・代替医療を経験しており、中でも漢方や健康食品の使用が多い。

経済産業省は、二〇一〇年の健康食品関連市場は三・二兆円と推計しているが、二〇〇一年の医薬品の出荷金額は六兆五〇四三億円であり、健康食品関連市場は医薬品市場に迫る勢いで拡大している。

一方、健康食品の明確な定義はなく、健康の保持増進に関する表示を行った食品を総称して健康食品と呼んでおり、その効果や安全性についての検証が求められている。

特に米国ではNIHが「alternative medicine」を取り上げ、

E、B₁、B₂、B₆、B₁₂、ナイアシン、葉酸、ビオチン、パントテン酸)と五種類のミネラル(亜鉛、カルシウム、鉄、銅、マグネシウム)を補う食品である。

また、二〇〇五年二月には、特保の認定基準を緩和した「条件付き特定保健用食品」と、科学的根拠の認められるものには迅速審査を行える「規格基準型特保」が新たに定められた。

健康食品による

健康被害

健康に関する食品として、サプリメントや栄養補助食品、健康飲料などさまざまな名称のものが販売・利用されているが、有効性、安全性についての科学的検証が行われたものは多くなく、近年、多くの健康食品による重篤な副作用や医薬品との相互作用が報告されている。二〇〇二年には中国製ダイエット用健康食品に関連した、肝障害、甲状腺機能障害など多数の健康被害事例が話題となった。

また厚生労働省は、二〇〇三

年三月三十一日までの中国製ダイエット用健康食品による健康被害報告数は八七四人で、四人が死亡したと報告している。これらの中国製ダイエット用健康食品からは、高濃度のN-ニトロソフエンフルラミンが検出された。

N-ニトロソフエンフルラミンは、食欲抑制成分であるフェンフルラミンの誘導体であり、自然に存在する物質ではないため、ダイエット効果を期待して合成添加されたと考えられる。N-ニトロソフエンフルラミンは肝細胞障害や胆管系障害を来す。

厚生労働省は個人輸入に注意を喚起すべく、製品の情報を公表するとともに、原因物質の解明、取り締まりの徹底を図った。また、中国衛生局を通じて、多くの製品は製造許可が取り消されている。しかし、中国製ダイエット用健康食品に限らず、健康食品と称し、原材料表示には記載されていない未承認の医薬品成分を含んでいる製品は現在も数多く販売されており、今後も類似した健康被害の発生が懸念される。

また、二〇〇三年八月にはアマメシバ(Sauropus androgynus)摂取による閉塞性細気管支炎の発生が緊急報告された²⁵⁾。閉塞性細気管支炎は、細気管支が閉塞することによって起こる難治性の慢性呼吸器疾患である。咳や喘鳴、強い呼吸困難等の症状を引き起こし、胸部単純X線写真では診断が難しい。治療としては、ステロイド剤や免疫抑制剤、気管支拡張剤などにはあまり反応がないため、呼吸不全等への対症療法が治療の中心となる。

本邦で最初に報告された症例は四〇歳代の女性であり、アマメシバを約一三〇日、合計約一〇〇g摂取していた。台湾では、一九九四年に最初の発生が確認され、アマメシバが原因とみられる閉塞性細気管支炎が多数報告されている²⁶⁾。

アマメシバは東南アジア原産の植物であり、台湾では一九八九年から栽培が始まったとされる。ダイエット用の健康食品として、日本でも一九九六年頃より沖縄で栽培されるようになり、女

性を中心に服用が広がっている。日本においても台湾と同じように被害者が拡大する危険性があったが、本邦では鹿児島大学呼吸器内科によりアマメシバと肺疾患との関連性が緊急報告され、厚生労働省はアマメシバを含む粉末剤、錠剤等の剤型の加工食品を販売禁止する措置をとっている²⁷⁾。その後、アマメシバによる間質性肺炎として、類似した症状を持つ患者の報告は四症例のみで、台湾のような惨事を防ぐことができた。

またウコンやアガリクスなど、摂取頻度や認知度の高い食品で認められた肝障害もみられ、古くから利用されているものにも健康被害は起こっている²⁸⁾。

漢方薬による

健康被害

漢方薬による健康被害はよく知られている。小柴胡湯は、慢性肝炎や感冒、肺炎、気管支炎、肺結核などの症状緩和、食欲不振・吐き気の改善、胃腸障害の抑制などを目的として臨床で広く

用いられている。しかし、間質性肺炎の起こる例があり、現在はインターフェロン製剤を投与中の患者、肝硬変、肝癌と確定診断されている患者、慢性肝炎における肝機能障害で血小板数が一〇万/μ以下患者では、小柴胡湯は禁忌である。

また、甘草の配合剤では、低カリウム血症、浮腫、血圧上昇などを呈する偽アルドステロン症を起こすことがある。

その他、葛根湯や麻黄湯などに含まれる麻黄は、エフェドラとも呼ばれ、頭痛や気管支炎等の治療に用いられてきた。また、体重を減らす作用があることから、ダイエット製品としても利用されていたが、健康被害が続出し、米国では規制の対象となった。日本では薬事法により対応しているが、個人輸入されるケースや不法に食品類に含まれていることもあり、注意が呼びかけられている。

漢方製剤の成分を含めて自然素材は副作用が少ないという印象を与えるが、健康被害の報告に注意し、安全な使用法を守る必

要がある。

おわりに

健康食品を使用しても、約六〇%以上では医師や薬剤師などに相談したり、質問したりすることはないこと。しかし、アドバイスを求められたとしても、適切に応えるための情報は十分ではなく、効果と安全性の検証を行うシステムが早急に求められる。

また、医療従事者は診察時には、処方されている薬物のみでなく、健康食品や漢方薬の使用についても確認し、症状との関連を検討することが重要である。

【文 献】

- 1) Yamashita H. et al: Complementary Therapies in Medicine 10 (2): 84, 2002.
- 2) Uemura H: Journal of Kyoto Prefectural University of Medicine 113 (5): 285, 2004.
- 3) 和田 敏, 他: 医薬薬学 29 (2): 237, 2003.
- 4) 大中原研一, 他: 日本醫事新報 No 4141: 27, 2003.
- 5) 山元滋樹, 他: 日本胸部臨床 63 (10): 921, 2004.
- 6) Lai R. et al: Lancet 348: 83, 1996.
- 7) 柿田綾一郎, 他: 老年消化器病 16 (2): 101, 2004.
- 8) 神代龍吉, 他: 肝臓 44 (9): 435, 2003.

腎の薬物トランスポーターと薬物代謝

愛媛大学医学部臨床薬理学

助教授 永井 将弘
教授 野元 正弘

◆キーワード

腎臓
薬物トランスポーター
排泄
有機カチオントランスポーター
有機アニオントランスポーター
P-糖蛋白

り、これらの働きにより薬物は能動的に尿細管へと分泌される。

薬物の腎排泄

血中の薬物(未変化体、代謝産物)は、糸球体濾過、尿細管での再吸収、分泌などの過程を経て尿中へ排泄される。したがって、腎機能の低下、排泄過程を阻害する薬物の併用により腎排泄が阻害されると、薬物血中濃度が上昇し副作用や作用の増強が引き起こされる可能性がある。また、トランスポーターによる能動的分泌は、最大輸送能が限られているため数個の基質薬物が同時に存在すると競合を生じ、血中濃度の上昇を来すおそれがある。

一般的に高齢者は腎機能の低下によって薬物の体内蓄積が起こり、薬物の予期せぬ反応や副作用が現れやすいため、腎排泄性薬物の場合には投与量に十分注意する必要がある。また、高血圧、糖尿病、膠原病など多剤併用療法を受けている患者では、薬物に起因する腎不全などの重篤な合併症を起すことが多いので留意すべきで

はじめに

トランスポーターとは細胞膜、ミトコンドリア膜などの細胞の膜に存在し、物質輸送に関与する膜蛋白質のことであり、腎臓、肝臓、腸管、脳など体内の多くの臓器で発現している。

細胞膜は脂質二重層より構成されているため、脂溶性低分子の膜通過は容易であるが有機イオンや水溶性有機物の通過にはトランスポーターを必要とする。トランスポーターの基本構造は脂質二重層を貫通する脂溶性の高いドメイン

と、細胞外に面する水溶性の高いドメインより構成されており、この構造が水溶性の高い物質の膜通過を可能にしている。トランスポーターの多くは異物をも基質として認識し、これら異物の多くが薬物で占められていることより薬物トランスポーターと呼ばれている。

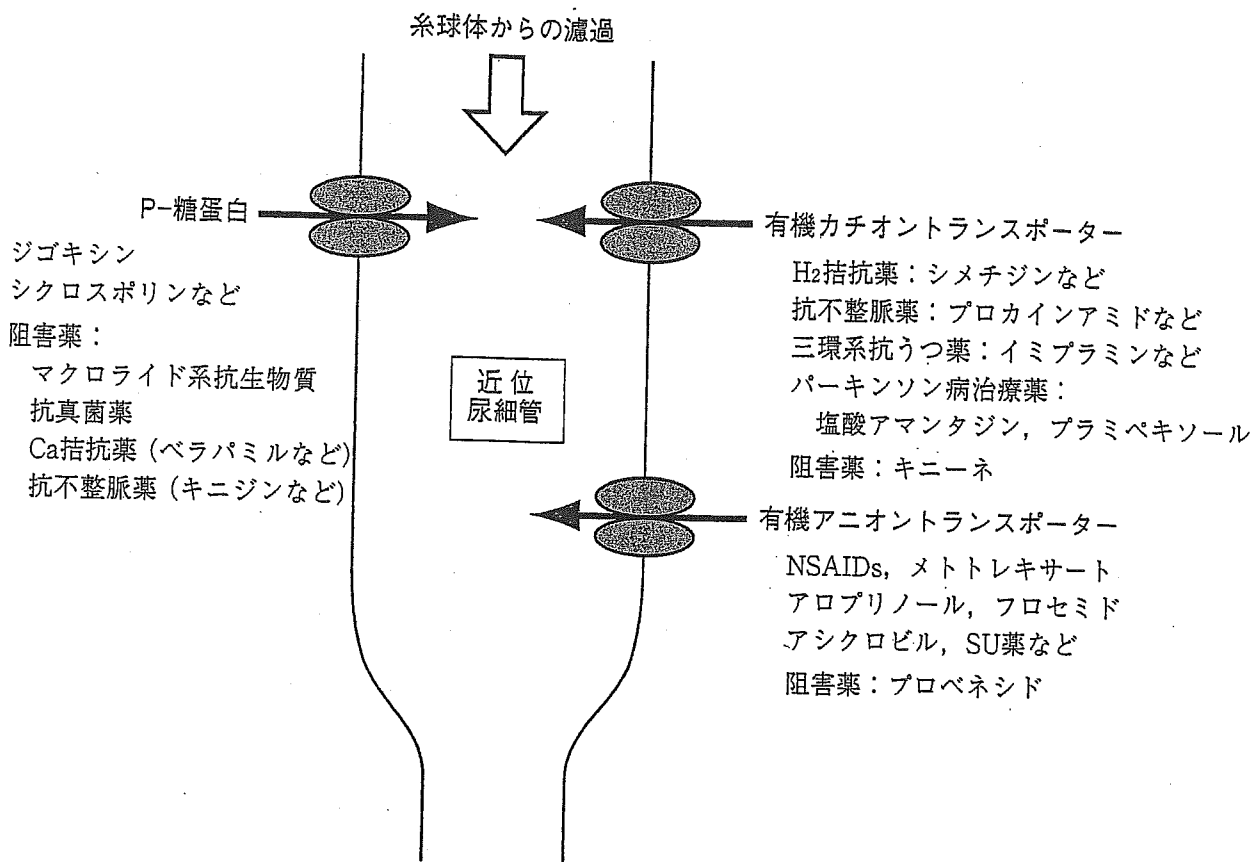
薬物トランスポーターは薬物の腸管からの吸収、肝臓や脳などの臓器への分布、腎臓での排泄などに関与し、チトクロームP-450などの薬物代謝酵素と並び、薬物の体内動態に関与する重要な因子の

一つである。

近年、薬物トランスポーターを介した薬物相互作用のメカニズムが明らかにされてきており、また、分子遺伝子学の発達により薬物トランスポーター遺伝子多型に伴う個人差も検討されてきている。

薬物体内動態には肝臓と腎臓が大きく関与しているが、中でも水溶性薬物や水溶性に代謝された薬物は腎臓から尿中に排泄されるため、腎排泄は薬物排泄において重要である。薬物の腎排泄においては、腎尿細管上皮細胞に存在する薬物トランスポーターが必要であ

図1 腎の薬物トランスポーターにより排泄される薬物と阻害薬



ある。

腎排泄が関与していると考えられている主な相互作用には、① NSAIDsによる腎血流量の低下、②近位尿管での分泌阻害・競合、③近位・遠位尿管での再吸収の変化、④尿pHの変化による再吸収への影響があり、特に、②近位尿管での分泌阻害・競合の頻度が高く、その作用機点には薬物トランスポーターが関与している。

腎の薬物トランスポート

腎臓での薬物排泄に関与する主なトランスポートには、以下のようなものが知られている(図1)。

(1)有機カチオン(陽イオン)トランスポート(organic cation transporter; OCT)
OCT1, OCT2, OCT3が同定されており、OCT1は肝、腎、腸管上皮細胞の血管側膜に、OCT2は腎と脳、OCT3は腎、腸管に分布している。ヒト腎臓でのカチオン輸送にはOCT2が深く関わっている。

基質は内因性のコリン、ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンなどであり、薬物としてはTEA (tetraethylammonium)、シメチジン、アマンタジン、神経毒MPP+など多くの薬物を輸送する。

(2)有機アニオン(陰イオン)トランスポート(organic anion transporter; OAT)
OAT1, OAT2, OAT3, OAT4が同定されている。

OAT1, 2, 3は近位尿管基底側に存在し、OAT4は管腔側に分布する。OAT1, 3が基質とする薬物の種類は多岐にわたるが、OAT2, 4の基質選択性は比較的狭い。

OATの基質としては、cAMP, cGMP, プロスタグランジンE₂, 尿酸、シカルボン酸などの内因性有機アニオンとNSAIDs, フロセミド, シメチジン, βラクタム系抗生物質, テトラサイクリン, アシクロビル, メトトレキサート等のアニオン性薬物が知られている。

(3)P-糖蛋白は、 multidrug resis-

tance (MDR)-1 遺伝子にコードされておき、ATP のエネルギーを用い、基質の細胞内から細胞外への排泄を行う ATP binding cassette (ABC) トランスポーターファミリーに属する。

P-糖蛋白は抗がん剤耐性の原因蛋白として発見されたが、腎近位尿管上皮細胞、消化管、肝、脳など正常組織でも広く発現しており、薬物などを細胞外へ汲み出す働きを有する。

P-糖蛋白の基質としては、抗がん剤のほか、ジゴキシン、キニジン、ベラパミル、シクロスポリン、タクロリムスなど多岐にわたっている。そのため、P-糖蛋白の誘導、阻害による薬物相互作用が起りやすい。

(4) その他

ジゴキシンの近位尿管管腔への分泌はP-糖蛋白が関与しているが、血液から尿管上皮細胞への取り込みには organic anion transporting polypeptide (OATP) が関与する²⁾と報告されている²⁾。また、OCT と相同性を示す OCTN1 と peptide trans-

porter (PEPT) などの腎臓での薬物輸送への関与が考えられている³⁾。

おわりに

薬物トランスポーターのさらなる研究は、薬物相互作用を介しての薬物有害反応発症の予測や発現回避に役立つものと思われる。また、トランスポーター遺伝子多型に基づく個人差の解析は、最適な薬物選択や投与量を決定するオーダーメイド医療の進展に寄与するであろう。

創薬の面からは、トランスポーターをターゲットとした薬物の開発も進むものと予想され、また、MDR-1 遺伝子過剰発現培養細胞を敷き詰めた中空 filter を用い、薬物を透析除去するユニークな研究も試みられている⁴⁾。

【文 献】

- 1) Endou H: Jpn J Clin Pharmacol Ther 35 (2): 48, 2004. 2) Mitsuhashi T, et al: Proc Natl Acad Sci USA 101: 3569, 2004. 3) Terada T, et al: Curr Drug Metab 5: 85, 2004. 4) Tsuruoka S, et al: Kidney Int 56: 154, 1999.

● ウォームピズ

この夏、ある町の育児講演会の折に、中学生男女二〇人ほどが課外授業として参加していた。母親を対象とした子育ての内容なので、一三歳、一四歳の子どもにはどこまで理解できたのか、興味のあることであった。数日経って、学校から当日聴講した生徒の感想文が送られてきた。子育てという中学生には関係ないような話であるから、さぞや退屈な時間だったろうと思っていたのに、その内容は意外であった。

日常診療メモ

こどもの城小児保健クリニック
菅野 悟郎

まとめてみると、おおよそ次のようである。「自分は一人っ子なので、赤ん坊のことは知らなかった。街で赤ん坊が泣いていると、うるさいと思っていたけれど、今日の話聞いて驚いた。赤ん坊は何もしゃべれないから、何かあった時は泣くより仕方ないということがわかった。これからは赤ん坊が泣いた時には何かしてあげたい」と。

赤ちゃんについてどんな勉強をするであろうか。もし、触れる機会がなければ、目の前にいる自分の赤ちゃんが泣いた時、何をしたいかわからないことになる。時には口をふさいでしまったりする。

赤ちゃんは、暑ければのどが乾いて泣く。そこで水が与えられなければ脱水状態で体温も上昇し、場合によっては救急車を走らせることになる。赤ちゃんが一言「飲みたい」といえばすべて解決する。

医療の場合でも同じである。

冬に向かって環境省はクールビズに対してウォームピズを提唱している。暖房を二〇℃と設定して重ね着を勧めるという。これはよほど上手に宣伝しないと、若い母親が赤ちゃんを着ぶくれにしてしまうかもしれない。赤ちゃんは暑さに弱い。そして、冬の寒さを上手に受け止めることによって健康が作られていく。やがて聞こえるであろう赤ちゃんの泣き声を、今から代弁しておきたいと思う。

パーキンソン病におけるペルゴリド治療と拘束性心臓弁膜症

Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. Lancet 2004 ; 363 : 1179-1183.

愛媛大学医学部 臨床薬理 創薬治療内科・神経内科

*愛媛大学医学部 第二内科 (循環器内科)

永井 将弘, 重松 裕二*, 野元 正弘

はじめに

麦角系ドパミンアゴニストであるペルゴリドはパーキンソン病治療薬として幅広く用いられている。最近、ペルゴリド服用中の患者に心臓弁膜症が合併することが報告されてきているが、発症頻度、重症度、用量依存性などを推定するには症例数が十分ではなかった。本研究はペルゴリドと拘束性心臓弁膜症の関連性を明らかにするために、多数例を検討したものである。



調査の背景と方法

麦角誘導体であるペルゴリドは、ドパミン受容体刺激作用を有しパーキンソン病 (PD) 治療薬として世界中で幅広く使用されている。以前よりペルゴリドによる副作用として後腹膜、胸膜、心膜の線維症は報告されていたが、最近、拘束性心臓弁膜症の報告が相次いでみられている¹⁾²⁾。ペルゴリドによる拘束性心臓弁膜症は、病理学的に弁膜が線維化に伴う形態異常を呈し、弁の閉鎖不全、逆流症を合併することが特徴である。この特徴的な病変は、カルチノイド症候群、methysergide (本邦未発売)、ergotamine などの麦角誘導体、fenfluramine (本邦未発売)、dexfenfluramine (本邦未発売) などの食欲抑制薬により引き起こされる心臓弁膜症と類似している。これらの薬剤による心臓弁膜症の発症機序として、セロトニン受容体の1つである5-HT_{2B}-Rの関与が考えられているが³⁾、ペルゴリド関連心臓弁膜症においても5-HT_{2B}-Rが関与しているかは現時点では不明である。当初、ペルゴリドによる心臓弁膜症の発症頻度は1/20000と推定されていたが、最近の報告では、発症頻度はこれよりはるかに多いものと考えられている。

しかし、ペルゴリド関連心臓弁膜症の正確な発症頻度、重症度、用量依存性、ペルゴリド中止後の可逆性などについては、症例数が十分でないために有効な解析がなされていなかった。Van Campらのこの報告は、ペルゴリド関連心臓弁膜症に関するこれらの因子を明らかにするために、多数例を検討したものである。

本研究は、2002年12月から2004年1月まで受診したすべてのPD患者を対象として実施されているが、虚血性心疾患、心臓弁膜症 (リウマチ性心疾患や他の原因による)、漢方薬、食欲抑制薬、他の麦角誘導体を使用した既往のある症例は除外されている。適合したPD患者は、ペルゴリド使用群 (78例) とペルゴリドを含む麦角系ドパミンアゴニストで治療を受けた既往のない非使用群 (18例) の2群に分けられ、また、ペルゴリド使用群は1日あたり5mg以上使用している高用量群 (26例) と5mg未満の低用量群 (52例) に分けられ解析が行われている。また、弁膜症の程度、肺動脈圧などのすべての評価は、心エコー検査を用いて行われている。特に、拘束性心臓弁膜症の程度を定量的に評価するために tenting distance, tenting

area (収縮末期における僧帽弁閉鎖時の前尖、後尖により縁取られる台形の高さと面積：これらの値が大きいことは、僧帽弁が硬くなり閉鎖が不完全であることを意味する) が指標として用いられた。

結果と結論

ペルゴリド使用群78例 (平均累積使用量3003g^{*}、平均使用期間18.2カ月) のうち26例 (33%) において拘束性心臓弁膜症が認められた。一方、麦角系ドパミンアゴニスト非使用群18例においては一例も異常は認められておらず、ペルゴリドと拘束性心臓弁膜症の関連が強く示唆された。障害が認められた心臓弁の内訳は僧帽弁20例、大動脈弁7例、三尖弁6例であった。ペルゴリド使用用量をもとに解析がなされ、拘束性心臓弁膜症合併症例26例のうち11例 (11/26 = 42%) がペルゴリド高用量群 (平均累積使用量4403g^{*}、平均使用期間15.5カ月)、15例 (15/52 = 29%) がペルゴリド低用量群 (平均累積使用量2220g^{*}、平均使用期間20.9カ月) であった。

拘束性心臓弁膜症症例の中で、拘束

*原文中ではペルゴリド累積使用量の単位は「g」で表示されているが、「mg」の間違いと思われる。

性僧帽弁膜症を有する群の平均tenting distanceおよびtenting areaは1.08cm, 2.39cm²と高値を示し、拘束性僧帽弁膜症を有しない群(0.63cm, 1.39cm²)と比較して有意に高かった(図1)。また、コントロール群(0.54cm, 1.27cm²)と比較しても明らかな有意差を認めた(図1)。ペルゴリド累積使用量とtenting areaは正の相関を示し(図2)、ペルゴリド用量依存的に弁障害が進行することが予測された。また、収縮期肺動脈圧の平均は、ペルゴリド高用量群で39.3mmHg、ペルゴリド低用量群で38.5mmHgとコントロール群の31mmHgに比較して高値を示した。さらに、拘束性心臓弁膜症のうち、6例でペルゴリド投与が中止され、そのうち2例がペルゴリド投与中止6ヵ月後の検査で改善を認めた。

本研究の結論として、ペルゴリドによる拘束性心臓弁膜症発症が稀ではないことが示された。ペルゴリド使用時には拘束性心臓弁膜症、肺高血圧症の合併の危険性を患者に告げるべきであり、臨床医もこれら副作用の可能性を念頭に置き、聴診、心エコー検査でフォローする必要がある。また、拘束性心臓弁膜症と診断された場合は、非麦角系ドパミンアゴニストへの変更を考慮すべきである、と筆者は結んでいる。

心臓弁膜症が確認されたことは、予想以上の高頻度である。カベルゴリン、プロモクリプチンといった麦角系ドパミンアゴニストにおいても心臓弁膜症合併の症例報告⁴⁾⁵⁾もあり、頻度の違いはあるが、心臓弁膜症は麦角誘導体全般に認められるものと思われる。しかし、本研究では対照例が18例と少ないこともあり、ペルゴリドと拘束性心臓弁膜症の確固たる関連性を得るためには、さらに多くの症例をprospectiveに検討すべきである。

わが国でのPDの日常診療で、心不全による呼吸困難を診る機会は多くない。これは弁膜症の頻度や程度がペルゴリドの投与量に相関することが影響していると思われる。本論文でのペルゴリド平均投与量は高用量群で9.3mg/日、低用量群で3.5mg/日と概算されるが、本邦でのペルゴリ

ド投与量は通常1.5mg/日以下であり、投与量には格差がある。市販後における治療薬の効果、副作用の検討は医師の大きな責務であり、本論文の結論が低用量でも確認されるのか、本邦でのペルゴリド関連拘束性心臓弁膜症の発症頻度の調査・検討を早急に行なう必要がある。

参考文献

- 1) Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1280-1286.
- 2) Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology* 2003; 61: 859-861.
- 3) Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, et al. Evidence for possible involvement 5-HT_{2B} receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 2000; 102: 2836-2841.
- 4) Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G, et al. Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord* 2004; 19: 656-662.
- 5) Serratrice J, Disdier P, Habib G, et al. Fibrotic valvular heart disease subsequence to bromocriptine treatment. *Cardiol Rev* 2002; 10: 334-336.

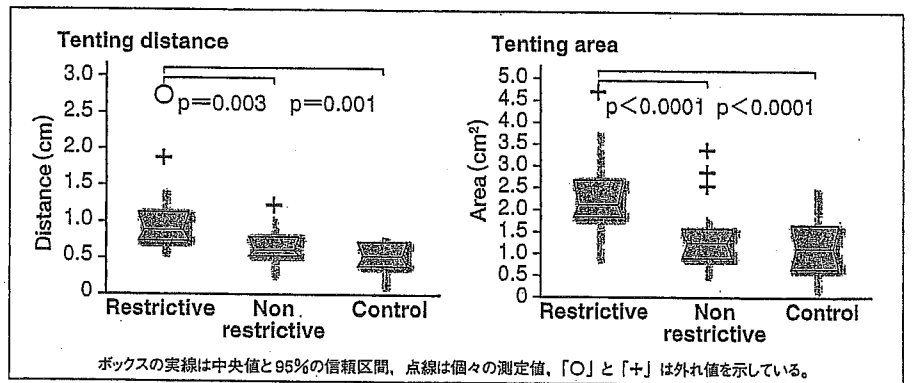


図1 Tenting distanceとTenting areaを用いての僧帽弁閉鎖不全の程度
Van Camp G, et al. *Lancet* 2004; 363: 1179-1183.

解説

この研究でみられる拘束性心臓弁膜症は、弁が硬くなったために隙間ができて逆流が起こすものである。日常診療でみられる高齢者の弁膜症は、弁が脆弱となって圧を支えられなくなり逆流を起こすものであり、この調査で報告されるような弁膜症は日常診療で診る機会はあまり多いものではない。調査を行なった76例中のPD患者のうち、26例(33%)に拘束性

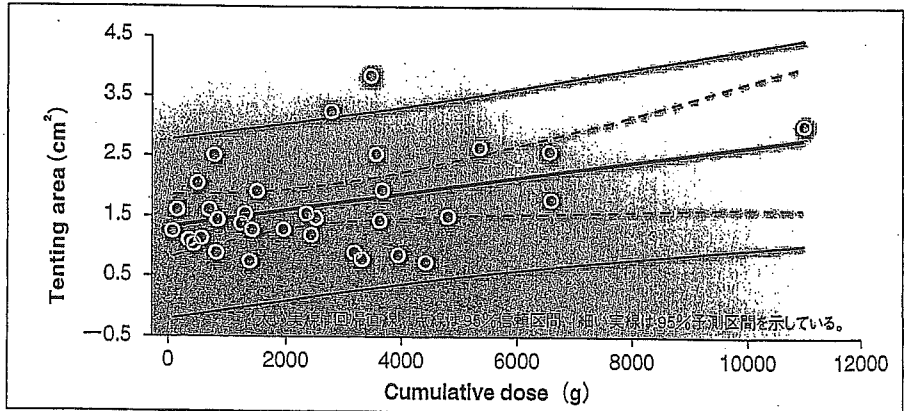


図2 ペルゴリド累積使用量と僧帽弁Tenting areaの相関関係
Van Camp G, et al. *Lancet* 2004; 363: 1179-1183.

P-30025 Relationship between plasma mycophenolic acid and its glucuronide concentrations, and adverse effects in renal transplant patients

Takafumi Naito¹⁾, Shinya Uchida²⁾, Kazuko Shinno^{1), 3)}, Yasunori Miyamoto¹⁾, Tatsuya Takayama⁴⁾, Kazuo Suzuki⁴⁾, Seichiro Ozono⁴⁾, Masahiro Nakano³⁾, Kyoichi Ohashi²⁾ and Hisakuni Hashimoto¹⁾

¹⁾Div. Hosp. Pharm., Hamamatsu Univ. Sch. Med., Hamamatsu 431-3192, Japan, ²⁾Dept. Clin. Pharm. Ther., Hamamatsu Univ. Sch. Med., Hamamatsu 431-3192, Japan, ³⁾Dept. Clin. Pharm., Univ. Shizuoka, Shizuoka 422-8526, Japan, ⁴⁾Dept. Urol., Hamamatsu Univ. Sch. Med., Hamamatsu 431-3192, Japan

Mycophenolic acid (MPA), the active metabolite of mycophenolate mofetil (MMF) has been introduced into immunosuppressant protocols in kidney transplantation. Although MMF can produce several adverse effects in patients after kidney transplantation, it has not been clarified that the relationship between plasma MPA and its glucuronide (MPAG) concentrations, and adverse effects. Therefore, we investigated their plasma concentrations and hematological and gastrointestinal toxicity in the patients after kidney transplantation. Plasma MPA and MPAG concentrations were determined by HPLC. Pharmacokinetic parameters of MPA and MPAG were estimated from their plasma concentrations. The adverse effects were monitored after the transplant. Dose adjusted AUC of MPA and MPAG at 2 month following the kidney transplantation were about 1.5-fold higher than that at 1 month. Cytomegalovirus infection and diarrhea were caused with the increases of MPA and/or MPAG concentrations. These results suggested that several adverse effects in renal transplant patients with MMF might be related with the increases of plasma MPA and MPAG concentrations, and that monitoring of their plasma concentrations might be useful.

Effects of Calcineurin Inhibitors on Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid and Its Glucuronide Metabolite during the Maintenance Period Following Renal Transplantation

Takafumi NAITO,^{*,a} Kazuko SHINNO,^{a,b} Toshio MAEDA,^b Yoshiyuki KAGAWA,^b Hisakuni HASHIMOTO,^a Atsushi OTSUKA,^c Tatsuya TAKAYAMA,^c Tomomi USHIYAMA,^c Kazuo SUZUKI,^c and Seiichiro OZONO^c

^aDivision of Hospital Pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine; ^cDepartment of Urology, Hamamatsu University School of Medicine; 1–20–1 Handa-yama, Hamamatsu 431–3192, Japan; and ^bDepartment of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka; 52–1 Yada, Shizuoka 422–8526, Japan.

Received August 23, 2005; accepted November 4, 2005

Mycophenolic acid (MPA), the active metabolite of mycophenolate mofetil (MMF) has been introduced into renal transplant immunosuppressant protocols in combination with calcineurin inhibitors (CNIs) and steroids. This study compared the pharmacokinetic profiles of MPA and its major metabolite MPA glucuronide (MPAG) in combination with tacrolimus (TAC) or cyclosporine (CyA) during the maintenance period (>6 months) following renal transplantation. There was no difference between TAC and CyA-treated groups in MPA plasma concentration before drug administration (C_0). MPA C_0 in TAC and CyA-treated patients did not differ from that in patients who were not treated with a CNI. In patients treated with a CNI, MPAG C_0 was significantly greater in those treated with CyA compared with TAC. The MPAG/MPA ratio in CyA-treated patients was significantly greater than that in the TAC-treated group. We observed that C_0 of MPA was negatively correlated with that of TAC and CyA. Positive correlation between MPA C_0 , MPAG C_0 and serum creatinine was stronger in patients treated with CyA compared with TAC. Our study suggests that CyA, but not TAC, inhibits enterohepatic circulation of MPAG as a secondary excretion pathway, and that renal function makes a major contribution to elimination of MPA and MPAG. We indicate that it may be necessary to estimate biliary excretion of MPAG to avoid the risk of intestinal injury in patients receiving combination therapy with TAC during the maintenance period.

Key words mycophenolic acid; calcineurin inhibitor; renal transplantation; maintenance period; therapeutic drug monitoring; individual variability

Mycophenolate mofetil (MMF) is a standard immunosuppressive agent used in combination with calcineurin inhibitors (CNIs) and steroids for the prophylaxis of acute rejection after organ transplantation.^{1,2} Following oral administration, MMF undergoes rapid absorption and hydrolysis to mycophenolic acid (MPA). The active metabolite MPA is primarily metabolized by glucuronidation at the phenolic hydroxyl group to form the inactive metabolite 7-*O*-glucuronide conjugate (MPAG), which either undergoes enterohepatic cycling or urinary excretion as the major excretion product.³ The contribution of this enterohepatic circulation to the overall pharmacokinetics of MPA is 37% in humans.⁴

As to elimination of MPA *via* enterohepatic circulation and glucuronidation, co-administered CNIs may cause pharmacokinetic drug interactions with MPA and MPAG in triple immunosuppressive regimens including MMF.^{5–9} Considering drug interactions, it has been reported that tacrolimus (TAC) can interfere with the activity of uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT), which mediates conversion of MPA to MPAG,¹⁰ and that cyclosporine (CyA) inhibits the biliary excretion of MPAG.^{11–13} Steroids induce expression of hepatic glucuronosyltransferase and enhance the activity of UGT.¹⁴ Co-administration of steroids decreases bioavailability and plasma concentration of MPA, and this causes lower levels of immunosuppression in renal transplant recipients.¹⁵ However, these individual pharmacokinetic variability of MPA and MPAG have not been fully characterized using therapeutic doses of CNIs in renal transplant recipients during the maintenance period.

There is increasing evidence that therapeutic drug monitoring (TDM) of MPA might help to diminish adverse drug reactions of MMF and long term over-immunosuppression.^{16,17} To obtain further information on pharmacokinetics of MPA and MPAG and their interactions with CNIs, we compared their pharmacokinetic profiles in combination with TAC or CyA and steroids in renal transplant recipients during the maintenance period.

MATERIALS AND METHODS

Demographic Characteristics of Patients and Study Schedule

A total of 25 Japanese renal transplant recipients (>6 months post-transplantation, 16 men and 9 women, median age 43 years, range 14–60 years) from Hamamatsu University Hospital, Japan, were included in this study (Table 1). Twenty-two patients received a CNI-containing immunosuppressant regimen of TAC (Prograf[®], $n=9$) or CyA (Neoral[®], $n=13$), MMF (CellCept[®]) and prednisolone (PSL) (Predonine[®], $n=21$). Three patients, who received a non-CNI-containing [CNI(-)] immunosuppressant regimen of MMF and PSL, showed intolerance to CNIs in initial immunosuppressive therapy. Until the present study, MMF had been orally administered without monitoring of plasma MPA and MPAG. Blood specimens were drawn into tubes containing EDTA at 12–14 h after oral administration of MMF or before the morning dosing (C_0) and 2 h after the morning dosing (C_2). All patients had been receiving the same immunosuppressive regimen including MMF for at least 1 month before testing. Each patient received information about the scientific aim of the study and gave their written informed con-

* To whom correspondence should be addressed. e-mail: naitou@hama-med.ac.jp

Table 1. Demographic Characteristics of the Study Population

	Calcineurin inhibitor (-)	Tacrolimus	Cyclosporine
Number of patients (male/female)	3 (3/0)	9 (4/5)	13 (9/4)
Age (years)	40 (36—51)	40 (14—60)	45 (20—59)
Body weight (kg)	64.7 (63.9—66.4)	54.8 (45.0—72.3)	58.0 (39.4—74.0)
Donor type (living/cadaveric)	1/2	5/4	8/5
Serum creatinine (mg/dl)	1.73 (1.25—1.99)	1.30 (1.07—2.04)	1.40 (0.91—2.92)
Serum albumin (g/dl)	4.0 (3.9—4.2)	4.3 (3.8—4.4)	4.3 (3.9—4.6)
AST (IU/l)	14.0 (12.0—17.0)	14.0 (10.0—20.0)	15.0 (8.0—28.0)
ALT (IU/l)	12.0 (11.0—17.0)	11.0 (8.0—16.0)	10.0 (6.0—33.0)
Dose of MMF (mg/d)	1250 (1000—1750)	500 (250—2000)	1000 (250—1000)
Dose of CNI (mg/d)	—	3.0 (2.0—5.0)	150 (100—200)
Dose of PSL (mg/d)	5.0 (5.0—10)	5.0 (5.0—7.5)	5.0 (0—10)
Trough concentration of CNI (ng/ml)	—	4.6 (3.0—7.2)	41.9 (20.7—142)

Median (range).

sent. The study was approved by the Ethics Committee of Hamamatsu University Hospital.

Materials MPA and *n*-butyl-*p*-hydroxy-benzoate (internal standard) were purchased from Sigma (St. Louis, MO, U.S.A.). MPAG was purchased from Analytical Services International (London, U.K.). HPLC-grade acetonitrile and tetra-*n*-butylammonium bromide were purchased from Wako Pure Chemicals (Osaka, Japan). All other reagents were reagent grade and commercially available.

Simultaneous Determination of MPA and MPAG After quantification of TAC by monoclonal microparticle enzyme immunoassay (Abbott Japan, Tokyo, Japan) and CyA by affinity column mediated immunoassay (Dade Behring, Newark, DE, U.S.A.), plasma was separated and stored at -40 °C. Simultaneous determination of plasma MPA and MPAG was performed by ion-pair HPLC/UV as previously described with a modification.¹⁸⁾ Plasma extracts with solid phase extraction cartridge (Sep-Pak C₁₈[®]; Waters, MA, U.S.A.) were injected onto an analytical column (TSK-gel ODS-80Ts, 5 μm, 4.6 mm i.d. × 150 mm, Tosoh, Tokyo, Japan). The mobile phase was a mixture of acetonitrile and 40 mM tetra-*n*-butylammonium bromide, in which the mixing ratio was 1:2 (v/v) for analysis and delivered at a flow rate of 1 ml/min. UV detection was set at 250 nm. The HPLC system consisted of a solvent delivery system (Model LC-10AT, Shimadzu, Kyoto, Japan), a UV-Vis detector (SPD-M10A VP, Shimadzu) and an auto-injector (Model SIL-10A XL, Shimadzu). This method was accurate and reproducible for MPA and MPAG, based on the results of small intra- and inter-assay coefficients of variation (<8.9%).

Data Analysis For the MPA, MPAG and MPAG/MPA ratio of C₀ and C₂, CNI-treated groups were compared using a nonparametric Mann-Whitney *U* test. Correlation between plasma concentration of MPA and MPAG and several factors, such as MMF dose, blood CNI C₀ and serum creatinine, was performed by regression analysis. Three CNI(-) cases were not included in these statistical tests. *p*<0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Effect of MMF on MPA and MPAG Plasma Concentration Figure 1 shows the dose-dependent effect of MMF on C₀ and C₂ of MPA and MPAG. MPA C₀ was significantly correlated with MMF dose in TAC- (*p*=0.028, *r*=0.723) and

CyA-treated (*p*=0.033, *r*=0.592) patients. MPAG C₀ was also significantly correlated with MMF dose in TAC- (*p*=0.012, *r*=0.785) and CyA-treated (*p*=0.049, *r*=0.555) patients. The effect of MMF on C₂ of MPA and MPAG differed between TAC- [MPA (*p*=0.001, *r*=0.911), MPAG (*p*=0.014, *r*=0.774)] and CyA-treated [MPA (*p*=0.092, *r*=0.634), MPAG (*p*=0.131, *r*=0.580)] patients.

Effect of CNIs on MPA and MPAG Plasma Concentration Figure 2 shows the influence of CNIs on MPA C₀ and C₂ after administration of MMF. MPA C₀ did not significantly differ between the TAC- and CyA-treated groups. MPA C₀ in TAC- and CyA-treated patients did not differ from that of CNI(-) patients. CNIs had no influence on MPA C₂. Figure 3 shows the effect of CNIs on C₀ and C₂ for MPAG. MPAG C₀ was significantly increased in the CyA-treated compared with the TAC-treated group (*p*=0.043). The MPAG C₀ values of the three CNI(-) patients were higher than the median MPAG C₀ in patients treated with TAC. CNIs did not influence MPAG C₂ to the same extent as MPA C₂. Figure 4 shows the effect of CNIs on plasma MPAG/MPA ratio. MPAG/MPA ratio was increased significantly more in the CyA-treated group than in the TAC group at C₀ (*p*=0.025). The MPAG/MPA ratio in the CNI(-) patients did not differ compared with that in the CNI-treated groups. CNIs did not influence the MPAG/MPA ratio at C₂.

Correlation between Plasma Concentration of MPA or MPAG and CNI The correlation between C₀ of MPA or MPAG and C₀ of CNIs in renal transplant recipients is shown in figure 5. C₀ of MPA was negatively correlated with that of TAC (*p*=0.343, *r*=-0.359) and CyA (*p*=0.102, *r*=-0.474) at therapeutic doses, although not significantly. There was a weaker correlation between C₀ of MPAG and TAC (*p*=0.740, *r*=-0.129) and CyA (*p*=0.228, *r*=-0.359) compared with that of MPA.

Effect of PSL on Plasma Concentration of MPA and MPAG Figures 6 and 7 show the influence of PSL on plasma MPA and MPAG in renal transplant recipients. PSL did not affect plasma C₀ and C₂ of MPA and MPAG in a dose-dependent manner when given in combination with CNIs during the maintenance period (>6 months post-transplantation).

Correlation between Plasma Concentration of MPA and MPAG and Serum Creatinine Figure 8 shows the correlation between MPA C₀, MPAG C₀ and serum creatinine concentration. We observed a positive correlation between

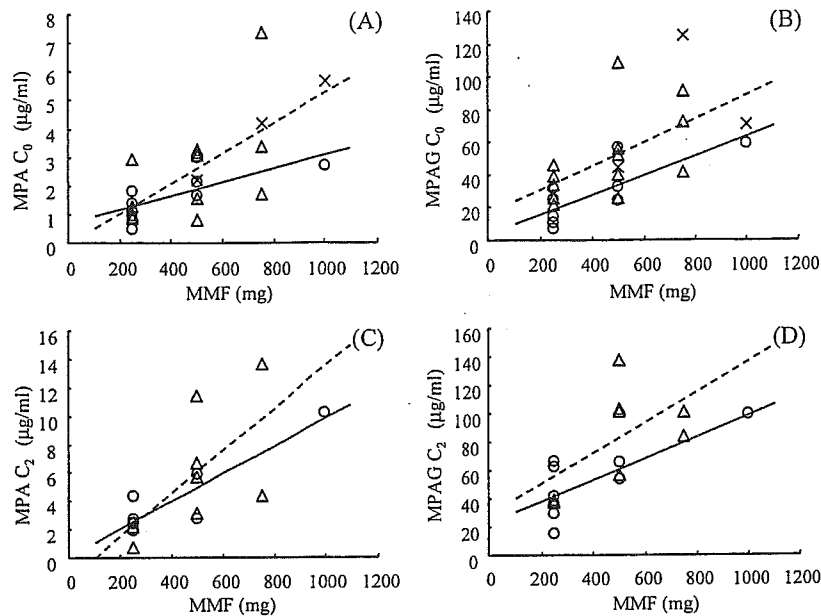


Fig. 1. Dose-Dependent Effect of MMF on C_0 of MPA (A) and MPAG (B), and C_2 of MPA (C) and MPAG (D) in Renal Transplant Recipients

The straight line indicates the regression of the TAC-treated group (O), and the dotted line indicates the regression of the CyA-treated group (Δ). \times indicates the values of the CNI(-) group.

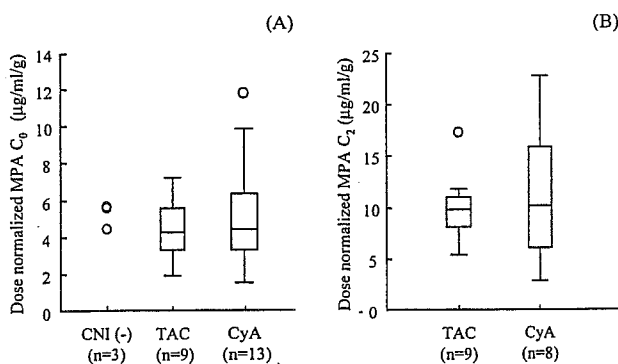


Fig. 2. Effects of TAC and CyA on C_0 (A) and C_2 (B) of MPA after Administrations of MMF in Renal Transplant Recipients

Each plasma concentration of MPA was normalized with the received dose of MMF. Box plots represent the median and 25th and 75th percentiles.

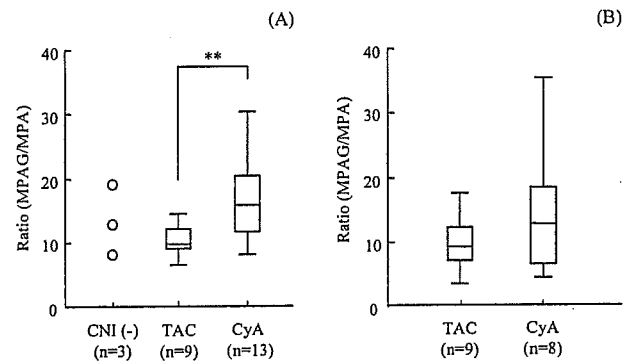


Fig. 4. Effects of TAC and CyA on the MPAG/MPA Ratio of C_0 (A) and C_2 (B) after Administrations of MMF in Renal Transplant Recipients

Each MPAG/MPA ratio was normalized with the molar concentration. Box plots represent the median and 25th and 75th percentiles (** $p=0.025$).

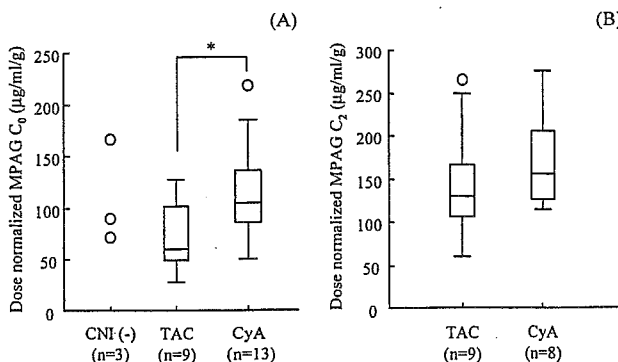


Fig. 3. Effects of TAC and CyA on C_0 (A) and C_2 (B) of MPAG after Administrations of MMF in Renal Transplant Recipients

Each plasma concentration of MPAG was normalized with the received dose of MMF. Box plots represent the median and 25th and 75th percentiles (* $p=0.043$).

plasma MPA C_0 and serum creatinine, and the correlation in CyA-treated patients ($p=0.038$, $r=0.578$) was significantly stronger than that in the TAC group ($p=0.480$, $r=0.272$). There was also a stronger positive correlation between

plasma MPAG C_0 and serum creatinine in CyA-treated ($p=0.089$, $r=0.490$) compared with TAC-treated patients ($p=0.875$, $r=-0.061$).

DISCUSSION

Triple immunosuppressive regimens of MMF, CNIs and steroids cause pharmacokinetic drug interactions with MPA and MPAG in renal transplant recipients.^{5-8,15} However, TDM of MPA is not generally accepted during the treatment of renal transplant recipients, and the individual pharmacokinetic variability of MPA and MPAG have not been fully characterized for therapeutic doses of CNIs.

There was a significant relationship between MMF dose and MPA and MPAG C_0 in TAC- and CyA-treated patients. This suggests that it may be possible to use monitoring to adjust the targeted C_0 of MPA and MPAG during the maintenance period. C_0 in steady state reflects oral clearance and is a valuable index for avoiding acute renal transplant rejection and serious adverse drug reactions.¹⁶ The dose-dependency

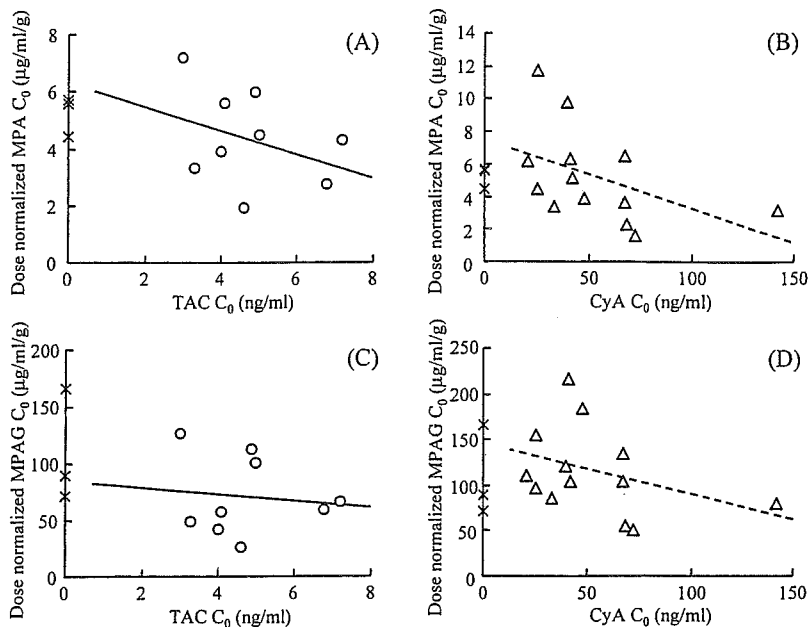


Fig. 5. Correlation between C_0 of MPA and TAC (A) or CyA (B), and between C_0 of MPAG and TAC (C) or CyA (D) in Renal Transplant Recipients
 Each plasma concentration of MPA and MPAG was normalized with the received dose of MMF. The straight lines indicate the regression of the TAC-treated patients (O), and the dotted lines indicate the regression of the CyA-treated patients (Δ). \times indicates the values of the CNI(-) patients.

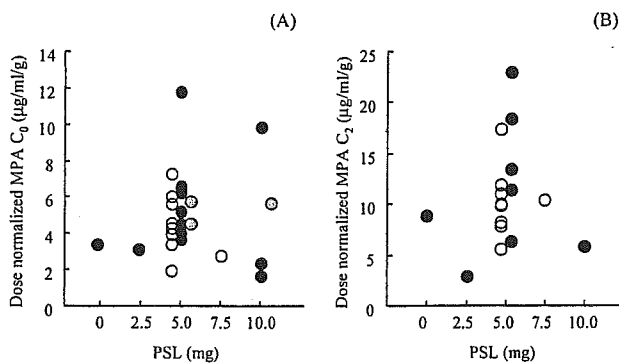


Fig. 6. Effect of Prednisolone on MPA C_0 (A) and C_2 (B) after Administrations of MMF in Renal Transplant Recipients
 Each plasma concentration of MPA was normalized with the received dose of MMF. O, TAC-treated group; ●, CyA-treated group; ⊕, CNI(-) group.

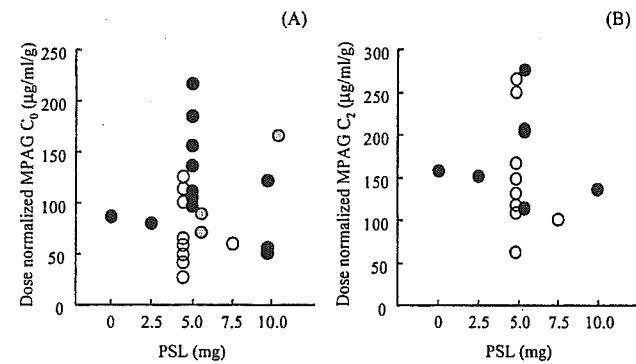


Fig. 7. Effect of Prednisolone on MPAG C_0 (A) and C_2 (B) after Administration of MMF in Renal Transplant Recipients
 Each plasma concentration of MPAG was normalized with the received dose of MMF. O, TAC-treated group; ●, CyA-treated group; ⊕, CNI(-) group.

of MMF for MPA and MPAG C_2 differed between the CNIs. Recently, it has been reported that MPA C_2 has a better correlation with area under the time-concentration curve (*AUC*) than C_0 .^{19,20} CNI C_2 , especially that of CyA, is monitored as index as well as C_0 instead of *AUC* in some centers. *AUC* of MPA is related to drug exposure and is predictive of the likelihood of allograft rejection after renal transplantation.²¹ From a clinical point of view, it would be better to estimate *AUC* using C_2 equation for all commonly used drugs (CNIs and MMF) in order to simplify TDM.

Most patients with diabetes mellitus have delayed gastric emptying of immunosuppressant drugs because of gastroparesis.^{22,23} Although diabetic renal transplant patients exhibit increased time of maximum concentration for MPA, they do not have a significantly different dose-normalized *AUC* and clearance.²² Delayed gastric emptying may have influenced MPA and MPAG C_2 in the two patients in the CyA-treated group with severe diabetes and in those with milder diabetes.

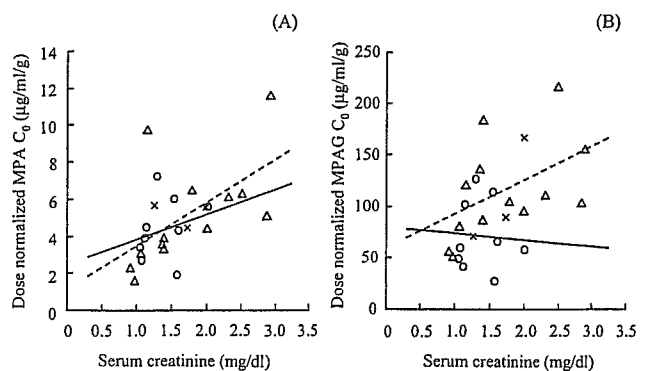


Fig. 8. Correlation between C_0 of MPA (A) and MPAG (B) and Serum Creatinine Concentration in Renal Transplant Recipients
 Each plasma concentration of MPA and MPAG was normalized with the received dose of MMF. Straight lines indicate the regression of the TAC-treated patients (O), and the dotted lines indicate the regression of the CyA-treated patients (Δ). \times indicates the values of the CNI(-) patients.

We did not find that combination of immunosuppressants and CNIs had any pharmacokinetic effect on MPA. Zucker *et al.* and Filler *et al.* reported significantly increased C_0 and *AUC* of MPA in recipients treated with TAC compared with CyA.^{5,8} Smak Gregoor *et al.* reported that combining MMF with CyA reduced plasma MPA exposure compared with CNI(-) recipients.⁹ Our study differed from some previous studies, in that the recipients were given a large range of MMF doses for several adverse drug reactions such as bone marrow suppression and cytomegalovirus infection. The secondary MPA peak caused by enterohepatic cycling had little influence on C_0 because blood sampling was carried out at 12–14 h after oral administration. We observed that MPA C_0 was negatively correlated to a small extent with therapeutic C_0 of CNIs in renal transplant recipients, and the correlation of MPA was stronger than that of MPAG in patients treated with CyA. Filler *et al.* reported that there was a significant negative correlation between dose-normalized *AUC* of MPA and CyA.²⁴ These data suggest that concentration of CNI, particularly CyA, influences clearance of MPA.

TAC and CyA differently influence the pharmacokinetics of MPAG and the MPAG/MPA ratio.^{25,26} In addition, we showed that the MPAG/MPA ratio in CNI(-) patients was not higher than the median ratio in patients treated with TAC. It has been reported that CyA interferes with the enterohepatic circulation of MPAG, and that TAC may interfere with the activity of UGT.^{10–13} Our results suggest that the higher MPAG/MPA ratio observed in the CyA-treated recipients was a consequence of inhibition of biliary excretion of MPAG by CyA. Kobayashi *et al.* reported that therapeutic doses of CyA, but not TAC, inhibited the biliary excretion of MPAG in rats, possibly *via* the multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2)/canalicular multispecific organic anion transporter.¹² We speculate that TAC-treated recipients may have frequent intestinal exposure and toxicity to MPA compared with CyA-treated recipients. Diarrhea occurs more frequently as an adverse effect of MMF in patients treated with TAC.^{27–29} We suggest that estimating biliary excretion of MPAG is needed to avoid the risk of intestinal injury in combination therapy with TAC during the maintenance period.

Steroids have different effects on the bioavailability and plasma concentration of MPA between the early and maintenance post-transplant periods.¹⁵ Renal transplant recipients were given high dose steroids to avoid allograft rejection in the early post-transplant period, and then maintained on a low dose or discontinued after tapering. We observed that co-administration of PSL (0–10 mg) did not influence the plasma concentration of MPA and MPAG. Our results indicate that concentrations of MPA and MPAG were influenced by the choice of CNI and its concentration rather than PSL dose during the maintenance period.

Some groups have reported that plasma concentration of MPA and MPAG changes with varying degrees of renal function in renal transplant recipients.^{30–32} We observed that there was a positive correlation between MPA and MPAG C_0 and serum creatinine concentration. C_0 of MPA and MPAG was influenced by renal function in CyA-treated recipients but not in those treated with TAC. We speculate that CyA may inhibit enterohepatic circulation as a secondary excretion pathway, and, therefore, that renal function may contribute greatly to elimination of MPA and MPAG. In TAC-

treated patients, many excretion pathways, such as enterohepatic circulation and other metabolic pathways,^{33,34} may contribute to the concentration of MPA and MPAG. During the maintenance period, serum creatinine concentration may be predictive of the likelihood of avoiding over-immunosuppression with MPA.

TAC and CyA differently influenced the pharmacokinetics of MPAG, but not MPA during the maintenance period. In addition, we suggest that the concentration of CNIs, particularly CyA, may influence clearance of MPA. We indicate that CyA, but not TAC, may inhibit enterohepatic circulation of MPAG as a secondary excretion pathway, and that it may be necessary to estimate its biliary excretion to avoid the risk of intestinal injury in patients receiving combination therapy with TAC during the maintenance period. Our study provides some information on individual pharmacokinetic variability of MPA and MPAG in triple immunosuppressive regimens including MMF during the maintenance period.

REFERENCES

- van Gelder T, Hilbrands L. B., Vanrenterghem Y., Weimar W., de Fijter J. W., Squifflet J. P., Hene R. J., Verpooten G. A., Navarro M. T., Hale M. D., Nicholls A. J., *Transplantation*, **68**, 261–266 (1999).
- Mele T. S., Halloran P. F., *Immunopharmacology*, **47**, 215–245 (2000).
- Bullingham R., Monroe S., Nicholls A., Hale M., *J. Clin. Pharmacol.*, **36**, 315–324 (1996).
- Bullingham R. E., Nicholls A., Hale M., *Transplant. Proc.*, **28**, 925–929 (1996).
- Zucker K., Rosen A., Tsaroucha A., de Faria L., Roth D., Ciancio G., Esquenazi V., Burke G., Tzakis A., Miller J., *Transplant. Proc.*, **29**, 334–336 (1997).
- Hubner G. I., Eismann R., Sziegoleit W., *Ther. Drug Monit.*, **21**, 536–539 (1999).
- Vidal E., Cantarell C., Capdevila L., Monforte V., Roman A., Pou L., *Pharmacol. Toxicol.*, **87**, 182–184 (2000).
- Filler G., Zimmering M., Mai I., *Pediatr. Nephrol.*, **14**, 100–104 (2000).
- Smak Gregoor P. J., van Gelder T., Hesse C. J., van der Mast B. J., van Besouw N. M., Weimar W., *Nephrol. Dial. Transplant.*, **14**, 706–708 (1999).
- Zucker K., Tsaroucha A., Olson L., Esquenazi V., Tzakis A., Miller J., *Ther. Drug Monit.*, **21**, 35–43 (1999).
- van Gelder T., Klupp J., Barten M. J., Christians U., Morris R. E., *Ther. Drug Monit.*, **23**, 119–128 (2001).
- Kobayashi M., Saitoh H., Kobayashi M., Tadano K., Takahashi Y., Hirano T., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **309**, 1029–1035 (2004).
- Deters M., Kirchner G., Koal T., Resch K., Kaefer V., *Ther. Drug Monit.*, **27**, 132–138 (2005).
- Schuetz E. G., Hazelton G. A., Hall J., Watkins P. B., Klaassen C. D., Guzelian P. S., *J. Biol. Chem.*, **261**, 8270–8275 (1986).
- Cattaneo D., Perico N., Gaspari F., Gotti E., Remuzzi G., *Kidney Int.*, **62**, 1060–1067 (2002).
- Filler G., Ehrich J., *Nephrol. Dial. Transplant.*, **12**, 374–375 (1997).
- Shaw L. M., Kaplan B., Kaufman D., *Clin. Chem.*, **42**, 1316–1321 (1996).
- Hosotsubo H., Takahara S., Kokado Y., Permpongkosol S., Wang J. D., Tanaka T., Matsumiya K., Kitamura M., Okuyama A., Sugimoto H., *J. Chromatogr. B*, **753**, 315–320 (2001).
- David-Neto E., Pereira L. M., Kakehashi E., Sumita N. M., Mendes M. E., Castro M. C., Romano P., Mattos R. M., Batista V. R., Nahas W. C., Ianhez L. E., *Clin. Transplant.*, **19**, 19–25 (2005).
- Filler G., Mai I., *Ther. Drug Monit.*, **22**, 169–173 (2000).
- Hale M. D., Nicholls A. J., Bullingham R. E., Hene R., Hoitsma A., Squifflet J. P., Weimar W., Vanrenterghem Y., Van de Woude F. J., Verpooten G. A., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **64**, 672–683 (1998).
- van Hest R. M., Mathot R. A., Vulto A. G., Le Meur Y., van Gelder T., *Ther. Drug Monit.*, **26**, 620–625 (2004).

- 23) Ogata M., Iizuka Y., Murata R., Hikichi N., *Biol. Pharm. Bull.*, **19**, 1586—1590 (1996).
- 24) Filler G., Lepage N., Delisle B., Mai I., *Ther. Drug Monit.*, **23**, 514—519 (2001).
- 25) Zucker K., Rosen A., Tsaroucha A., de Faria L., Roth D., Ciancio G., Esquenazi V., Burke G., Tzakis A., Miller J., *Transplant Immunol.*, **5**, 225—232 (1997).
- 26) Shipkova M., Armstrong V. W., Kuypers D., Perner F., Fabrizi V., Holzer H., Wieland E., Oellerich M., *Ther. Drug Monit.*, **23**, 717—721 (2001).
- 27) Toda T., Motoki T., Kurosawa N., Owada E., Achiwa K., Yuhki Y., Tadano K., Takahashi Y., Shimoda N., Shindo J., Harada H., Seki T., Hirano T., *Yakugaku Zasshi*, **125**, 177—185 (2005).
- 28) Lipsky J. J., *Lancet*, **348**, 1357—1359 (1996).
- 29) Kari J. A., Trompeter R. S., *Pediatr. Transplant.*, **8**, 437—444 (2004).
- 30) Johnson H. J., Swan S. K., Heim-Duthoy K. L., Nicholls A. J., Tsina I., Tarnowski T., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **63**, 512—518 (1998).
- 31) Shaw L. M., Mick R., Nowak I., Korecka M., Brayman K. L., *Clin. Pharmacol.*, **38**, 268—275 (1998).
- 32) Morgera S., Budde K., Lampe D., Ahnert V., Fritsche L., Kuchinke S., Neumayer H. H., *Transpl. Int.*, **11**, 53—57 (1998).
- 33) Picard N., Cresteil T., Premaud A., Marquet P., *Ther. Drug Monit.*, **26**, 600—608 (2004).
- 34) Kuypers D. R., Naesens M., Vermeire S., Vanrenterghem Y., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **78**, 351—361 (2005).

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

浜松医科大学医学部附属病院薬剤部¹, 静岡県立大学大学院薬学研究科臨床薬剤学², 浜松医科大学医学部泌尿器科³

○内藤 隆文¹, 進野 和子^{1,2}, 前田 利男², 賀川 義之²,
橋本 久邦¹, 大塚 篤史³, 牛山 知己³, 鈴木 和雄³,
大園誠一郎³

【目的】代謝拮抗性免疫抑制薬のミコフェノール酸モフェチル (MMF) は生体内で活性体のミコフェノール酸 (MPA) を生成する。さらにそのグルクロン酸抱合体 (MPAG) は腸肝循環し、主に腎臓から排泄されることが知られている。最近、腎移植後早期において MPA および MPAG の体内動態に大きな個体間差が存在することが報告されている。その要因のひとつに、移植腎に十分な利尿が得られるまで実施される血液透析の影響が報告されている。しかしながら、MPA および MPAG の体内動態に及ぼす血液透析の影響については詳細な検討がされていない。本研究では腎移植後に血液透析を必要とした症例を対象に MPA および MPAG の体内動態について評価した。

【方法】当施設において腎移植を施行した 4 例を対象として、移植後から定期的に採血を行った。血漿および尿中 MPA, MPAG 濃度はイオンペア HPLC 法にて測定した。さらに得られた血漿中 MPA および MPAG 濃度から、血漿中薬物濃度下面積 (AUC) ならびに経口クリアランスを算出した。また、尿中濃度および 1 日尿量から MPA および MPAG の尿中排泄クリアランス (CL_{renal}) を算出した。

【結果】MPA および MPAG の MMF の投与量を補正した AUC は、腎移植後早期において個体内の変動が認められた。さらに、血液透析の離脱後では MPA および MPAG の AUC 比 (MPAG/MPA) は、離脱前に比べて低下する傾向が認められた。また、MPA および MPAG の CL_{renal} は血液透析の離脱後においてクレアチニンクリアランス (Ccr) の影響を受け、その比 (CL_{renal}/Ccr) は血液透析の離脱前に比べ低下する傾向が認められた。

【考察】腎移植後早期の MPA および MPAG の体内動態に影響を及ぼす要因として、糸球体ろ過速度の変化や薬物相互作用が報告されている。本症例から腎移植後に実施される血液透析がその一因となる可能性が示唆された。さらに MPA と MPAG の体内動態に及ぼす血液透析の影響は両者で異なることが示された。腎移植後に血液透析を必要とする症例では、MPA の体内動態の変化に伴う過度の免疫抑制や移植腎の急性拒絶を回避するために血漿中濃度を指標とした MMF の投与量設計が必要であると考えられた。

29-0957

ピルジカイノドの血漿中濃度と臨床検査値および心電図変化

○山本 知広¹, 内田 信也², 鈴木 吉成¹, 寺田 肇³, 渡邊 裕司², 林 秀晴³, 大橋 京一², 橋本 久邦¹ (¹浜松医大病院薬, ²浜松医大臨床薬理, ³浜松医大3内)

【目的】クラス I 抗不整脈薬は血漿中薬物濃度の有効域が狭く副作用濃度と近接しているため、血漿中薬物濃度を測定しながら投与することが望ましい薬剤とされているが、現在のところ薬物治療モニタリング (TDM) は充分に行われていない。本研究ではピルジカイノド (Pil) 投与中の患者における血漿中薬物濃度と臨床検査値および投与前後における心電図変化の関係を明らかにすることを目的とした。さらに、Pil の血漿中濃度が著しく高値であり副作用が認められた症例について報告する。

【方法】Pil 服用中の患者 21 例を対象とし、血漿中薬物濃度を HPLC 法を用いて測定した。また臨床検査値および Pil 投与開始前後における QRS 幅と QTc 値の調査を行った。

【結果・考察】対象患者における血漿中 Pil 濃度は 6.2-120.0 μ g/mL であり、そのうち 4 例 (19%) が治療域よりも低値を、4 例 (19%) が高値を示した。また、投与量で補正した血漿中 Pil 濃度とクレアチニンクリアランスの間には相関を示す傾向が認められた ($p=0.09$)。さらに、Pil 投与開始前後において QRS 幅と QTc には有意な変化は認められなかった。一方、血漿中 Pil 濃度が 2.65 μ g/mL であった症例において、頭痛と口渇が認められ、QRS 幅および QTc が投与前に比べ延長していた。なお本症例において Pil の投与量減量に伴い血漿中薬物濃度は低下し、これらの症状は消失した。以上より、今回検討した Pil の血漿中薬物濃度の範囲においては、Pil の投与により有意な QRS 幅および QTc の延長は認められないものの、血漿中薬物濃度が高値の症例で明らかな副作用が発現したことから、Pil の投与時に TDM を行うことが有用であると示唆された。



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Life Sciences 75 (2004) 3185–3194

Life Sciences

www.elsevier.com/locate/lifescie

The effect of high glucose on NO and O₂⁻ through endothelial GTPCH1 and NADPH oxidase

Qun Fang Ding^{a,b}, Toshio Hayashi^{a,*}, AR Juliet Packiasamy^a, Asaka Miyazaki^a, Akiko Fukatsu^a, Hiroaki Shiraishi^c, Takahide Nomura^c, Akihisa Iguchi^a

^aDepartment of Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Shawa-ku, Nagoya, 466-8550, Japan

^bDepartment of Geriatrics, the First University Hospital of West China University of Medical Sciences, Chengdu, China

^cDepartment of Pharmacology, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan

Received 25 December 2003; accepted 17 June 2004

Abstract

Although endothelial dysfunction deteriorates diabetic angiopathy, the mechanisms are obscure. We revealed that high glucose augmented eNOS through stimulation of eNOS mRNA in cultured BAECs. NO was decreased and O₂⁻ was increased simultaneously. NOS inhibitor, inhibited O₂⁻ release, so did NADPH oxidase inhibitor. The effects were synergistic. Both intracellular BH₄ level and GTPCH1 activity were decreased by high glucose, in line with decrease of GTPCH1 mRNA. HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin increased GTPCH1 mRNA and activity, and BH₄ level. Conclusively, high glucose leads to eNOS dysfunction by inhibiting BH₄ synthesis and atorvastatin stimulate BH₄ synthesis directly, and it may work as atherogenic process.

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: eNOS dysfunction; Superoxide anion; L-NAME; Apocynin; Aminoguanidine; BH₄; GTPCH1 activity; HMG-CoA reductase inhibitors

Introduction

The acceleration of atherosclerosis in diabetes mellitus results in higher risks of cardiovascular events. Growing clues showed that an impairment of diabetic endothelial function exhibited crucial

* Corresponding author. Tel.: +81 52 744 2364; fax: +81 52 744 2371.

E-mail address: hayashi@med.nagoya-u.ac.jp (T. Hayashi).