

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：34509

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790178

研究課題名(和文)長期中心静脈栄養による消化管萎縮時の薬物動態学的アセスメント

研究課題名(英文)Pharmacokinetic assessment of intestinal atrophy induced by long-term parenteral nutrition

研究代表者

福島 恵造 (Fukushima, Keizo)

神戸学院大学・薬学部・助教

研究者番号：30454474

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：中心静脈栄養(PN)を施行したラットにおいて、薬物代謝酵素の減少を伴う肝障害および小腸萎縮が観察された。このPNラットに種々の化合物を静脈内または消化管内投与し、薬物動態学的試験を行った。その結果、腎排泄型化合物では静脈内投与後において著明な変化は見られないが、消化管内投与後では消化管の透過性亢進が認められた。一方、肝代謝型化合物では、静脈内投与後において消失遅延による体内暴露増大が認められたが、消化管内投与後の腸管粘膜透過性は維持されていた。長期PNによる小腸萎縮時では、投与薬物の薬物動態学的特性および投与経路に依存した薬物動態学変動が観察され、これらの変動を加味した投与設計が望まれる。

研究成果の概要(英文)：Intestinal atrophy and hepatic injury with the decrease of drug-metabolizing enzyme were induced by the long-term parenteral nutrition (PN) treatment in rats. The pharmacokinetic studies were conducted with intravenous and intrainestinal administrations of various compounds to this PN rats. Compared to control rats, a compound that is predominantly eliminated by kidney showed no significant alterations after intravenous administration, but represented the enhanced intestinal permeability after intrainestinal administration to PN rats. On the other hand, a compound that is mainly metabolized by liver produced the higher systemic exposure after intravenous administration, whereas maintained the comparable intestinal permeability after intrainestinal administration. The present study revealed that the pharmacokinetic alterations induced by long-term PN depend on the administration route and pharmacokinetic properties of a drug, which should be considered in the clinical setting.

研究分野：薬物動態学

キーワード：薬物動態 消化管萎縮 経腸静脈栄養 吸収 代謝

1. 研究開始当初の背景

長期間の中心静脈栄養 (parental nutrition: PN) 施行時におけるリスクとして消化管の廃用性萎縮が挙げられる。消化管萎縮については、多くの形態学的検討が報告されており、小腸絨毛高の減少、腸管粘膜の血流減少および tight junction の開口など、消化管萎縮の器質的变化については一定の見解が得られている。また、少数ではあるが、長期 PN による薬物動態への影響として、肝臓における薬物代謝酵素および排泄トランスポーターの up/down regulation が報告されている。一方、この消化管萎縮は可逆的であり、リスク軽減の観点から可能であるならば PN から経口 (経腸) 栄養へ変更される。この栄養ルートの変更の際に、消化管萎縮による3大栄養素の吸収動態が変動するという報告がある。一方、この栄養ルートの変更に伴い、薬物の投与経路も経口 (経腸) へと変更されるが、その際における薬物の吸収動態変動は一切考慮されていない。

2. 研究の目的

長期 PN における消化管萎縮における器質的・機能的変化に関して、形態学的・栄養学的観点から多くの検討がなされている。しかし、消化管萎縮による薬物療法 (特に吸収動態) への影響に関しての検討は不十分である。よって、本研究で薬学的観点から体系的に吸収動態への影響を解明する。これにより、消化管萎縮時の薬物投与設計を論理的に行うことが可能となると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 長期 PN ラットの作製

Wistar 雄性ラット (8週令、200g 前後) に心臓カテーテルを留置し、3日間の手術回復期 (術後感染予防のために ampicillin を投与) を経た後、絶食絶水下、PN 導入期として PN 輸液を 1.25 mL/hr (2日間) および PN 維持期として 2.5 mL/hr (5日間) の合計7日間を PN 輸液のみで飼育し、これを PN ラットとした。作製日程を図1に示す。PN 輸液は PN ツイン3号[®]およびピタジェクト注[®]を用いた。

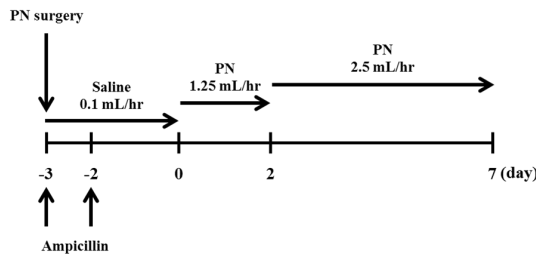


図1 PN ラット作製スケジュール

(2) PN ラットの生化学検査および小腸の形態学的観察

PN ラットおよび正常ラット (control ラット) を麻酔下で腹部大動脈切開により放血致死させ血液試料を得た。直ちに全身還流によ

り血液を除去した後、小腸を単離し湿重量を測定した。得られた小腸より空腸・回腸切片を作製し、ヘマトキシリン・エオシン染色により小腸の形態学的観察を行った。

(3) モデル化合物を用いた薬物動態学的検討

PN ラットにおける薬物動態学変動を巨視的に把握するために、表1に示した対極的な特性を持つ phenolsulfonphthalein (PSP) および cyclosporin A (CyA) をモデル化合物として薬物動態学的試験を行った。

表1 モデル化合物の特性

	PSP	CyA
物性 (分子量)	水溶性 (354.4)	脂溶性 (1202.6)
吸収経路	細胞外経路	細胞内経路
代謝・排泄経路	腎排泄型	肝代謝型
代表的基質	OAT ^{a)}	Pgp ^{b)} , CYP ^{c)}

a)OAT: organic anion transporter, b)Pgp: P-glycoprotein, c)CYP: cytochrome P450

薬物動態学試験として、上記2つのモデル化合物を正常および PN ラットに静脈内または十二指腸内投与し、投与後経時的に採血し、血漿中濃度を測定した。得られた濃度推移を薬物動態学的に解析し、正常群と比較した。

(4) 特異的基質を用いた薬物動態学的試験

前項で用いた CyA の体内動態は、薬物トランスポーターである P-glycoprotein (Pgp) および薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP3A) の両者により調節されるため、これらの寄与を精査する為に、それぞれの特異的基質である rhodamine 123 (Rho 123: Pgp の特異的基質) および midazolam (MDZ: CYP3A の特異的基質) を用いた薬物動態学的検討を行った。動態学的試験方法は前項 (3) に準じて行った。

(5) vancomycin (VCM) を用いた薬物動態学検討

長期 PN に伴う重篤な合併症の1つとして bacterial translocation (BT) が挙げられる。BT は、PN 誘発性の小腸萎縮における消化管免疫の低下などに起因し、異常増殖した腸管内細菌または細菌毒素が腸管粘膜を透過し、血液内に侵入し全身性の感染症状を呈する。この BT の予防・治療のために、非吸収性抗菌薬が腸管内に投与される。しかしながら、この際非吸収性抗菌薬の血液中への移行に関しての基礎的検討は少ない。そこで、代表的な非吸収性抗菌薬である vancomycin (VCM) を用いて PN ラットにおける全身暴露への影響を検討した。薬物動態学的評価は前述の (3) および (4) に準じて行った。

4. 研究成果

(1) PN ラットの生化学検査および小腸の形態学的観察

正常ラットに比べて、PN ラットでは体重・総タンパク・アルブミン値・中性脂肪が減少し、肝障害の指標である AST の有意な上昇が観察された。これは、長期 PN 処置における脂肪乳剤の不使用が原因と考えられた。また、空腸および回腸の形態学的観察より、空腸部および回腸部の粘膜重量が 30%~32%、粘膜含有タンパク量が 59%~63%減少し、小腸絨毛高の減少および整合性の欠如が観察された(図 2)。これらの結果より、本検討での長期 PN 処置は、肝障害と小腸萎縮を誘発することが示された。

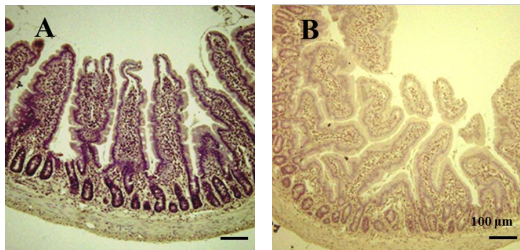
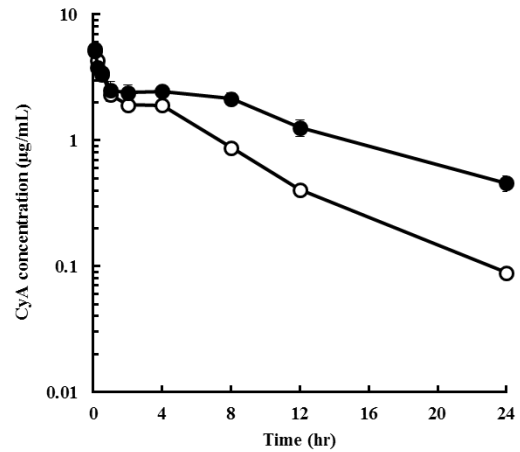


図 2 小腸の形態学的観察. 正常ラット (A) および PN ラット (B)

(2) モデル化合物を用いた薬物動態学的検討

PSP を静脈内投与後、PSP の薬物動態に正常ラットと PN ラットで有意な差は認められなかったのに対して、消化管内投与後では生体内暴露の指標となる血中濃度-時間曲線下面積 (area under the concentration-time curves; AUC) が 2.6 倍に増加し、吸収率は 2.0 倍に増加した。この結果より、長期 PN 療法において腎障害などの合併症がなければ、腎排泄型の薬物の静脈内投与における薬物動態には影響が少ないと考えられ、他方、消化管内投与後では、長期 PN 処置による小腸萎縮のため、細胞間隙からの水溶性薬物の受動拡散が増大し、吸収率が增大することが示唆された。一方、CyA を静脈内投与後、PN ラットにおいて生体内消失半減期の顕著な延長が観察され、AUC は 2 倍に増加した(図)。また同様に、消化管内投与後では、PN ラットにおいて AUC が 1.3 倍に増大したが、吸収率に有意差は認められなかった。この結果より、脂肪乳剤を欠いた長期 PN では TPN 関連肝障害 (parenteral nutrition-associated liver disease; PNALD) を誘発する可能性が高く、これによって肝代謝型の薬物の生体内からの消失が遅延し、生体内暴露が増大する可能性が考えられた。しかし、消化管からの吸収率には大きな影響がなかったことから、細胞内経路での吸収過程における小腸上皮細胞内での薬物代謝は小腸萎縮時においてもある程度維持されることが示唆された。

図 3 静脈内投与後の CyA の全血液中濃度推



移. 正常ラット (○) および PN ラット (●)

(3) 特異的基質を用いた薬物動態学的検討

Pgp の特異的基質である Rho123 を静脈内および十二指腸内投与後、Rho123 の吸収率を含む薬物動態学的パラメータに特筆すべき変化は観察されなかった。この結果より、小腸萎縮時であっても小腸上皮細胞の Pgp 機能は維持されており、Pgp の基質化合物に対する小腸のバリアー能は担保されていると考えられた。一方、CYP の特異的基質である MDZ の吸収率は PN ラットにおいて約 1.5 倍に上昇した。また、肝臓および小腸上皮細胞における CYP の発現量を Western blot 法により定量したところ、小腸では有意な差は観察されなかったが、肝臓において CYP の発現量は正常ラットに比べて PN ラットでは約 1/9 にまで低下していた(図 4)。この結果より、細胞内経路で吸収される薬物の吸収増大メカニズムは、小腸萎縮による消化管バリアー能の低下ではなく、CYP による肝初回通過効果の減弱によるものと推察された。

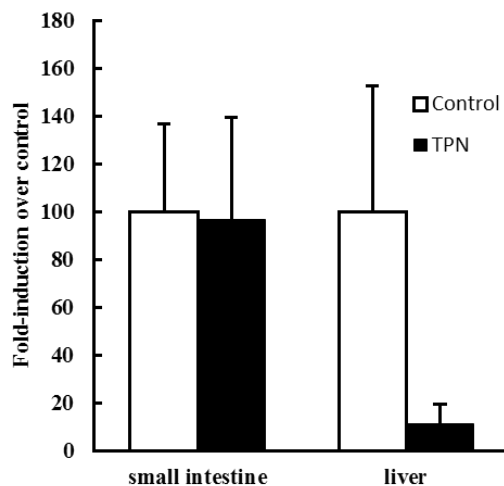
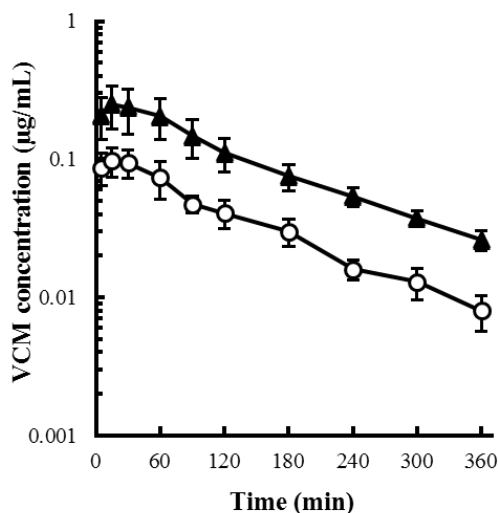


図 4 小腸および肝臓における CYP 発現量. 正常ラット (○) および PN ラット (●)

(4) vancomycin (VCM)を用いた薬物動態学検討

VCM を静脈内投与後、前述の PSP と同様に薬物動態学的パラメータに正常ラットおよび PN ラット間で有意差は認められなかった。一方、消化管内投与後では、最高血漿中濃度

および吸収率がそれぞれ約 2.5 倍に上昇した (図 5)。VCM の消化管からの吸収は非常に早く、最高血漿中濃度到達時間 (Tmax) は正常ラットおよび PN ラット両群ともに 14 分であった。これは VCM の急速静脈内投与に匹敵する投与速度を意味し、VCM 急速静脈内投与に起因する red man (red neck) 症候群に対する懸念が考えられるが、吸収率は PN ラットで 1.3% であり、本検討の結果ではその臨床的



意義は低いと思われる。しかしながら本検討における PN ラットは BT モデルラットではなく、腸内細菌が容易に消化管壁を透過する BT においてはこの限りではなく、更なる追加検討が必要と考えられた。

図 5 VCM 消化管内投与後の血漿中濃度推移。正常ラット (○) および PN ラット (△)

以上、本研究課題成果より、長期 PN 療法は生理学的変化による薬物体内動態変動を惹起する可能性があり、その変動様式は薬物の物理化学的特性、薬物動態学的特性および投与経路に大きく依存することが示された。本研究成果は、PN による栄養療法施行時における薬物療法の適正化への基礎的情報源となる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

Fukushima K, Miki T, Nakamoto K, Nishimura A, Koyama H, Ichikawa H, Shibata N, Tokuyama S, Sugioka N. Effect of Intestinal Atrophy and Hepatic Impairment Induced by Parenteral Nutrition on Drug Absorption and Disposition in Rats. JPEN J Parenter Enteral Nutr. (査読有) 2015 Feb;39(2):218-27. Epub 2013 Jul 26. DOI: 10.1177/0148607113497759.

[学会発表](計 4 件)

Takahiro Miki, Ayaka Yamazaki, Keizo

Fukushima, Nobuyuki Sugioka. An exploratory study of pharmacokinetics in rats with intestinal atrophy induced by long-term total parenteral nutrition. 2012 年 11 月 第 27 回年会日本薬物動態学会 (千葉)

福島 恵造, 三木 隆弘, 山崎 彩加, 小山 光, 中本 賀寿夫, 徳山 尚吾, 杉岡 信幸. TPN 誘導性消化管萎縮時における薬物吸収動態変動.

2013 年 3 月 第 133 回日本薬学会 (横浜)

福島 恵造, 三木 隆弘, 岡田 章, 中本 賀寿夫, 小山 光, 西村 亜佐子, 芝田 信人, 徳山 尚吾, 杉岡 信幸. 長期中心静脈栄養施行時における薬物療法の動態学的アセスメント.

2013 年 10 月 第 63 回日本薬学会近畿支部大会 (京都)

林 頼子, 岡田 章, 中本 賀寿夫, 福島 恵造, 徳山 尚吾, 杉岡 信幸. TPN 誘発性消化管萎縮におけるバンコマイシンの吸収動態変動.

2014 年 3 月 第 134 回日本薬学会 (熊本)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福島 恵造 (FUKUSHIMA, Keizo)

神戸学院大学・薬学部・助教

研究者番号: 30454474