

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590180

研究課題名(和文)薬物による血糖値異常の速度論モデルの構築と評価

研究課題名(英文)Kinetics of drug-induced dysglycemia

研究代表者

安原 真人 (YASUHARA, Masato)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：00127151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：薬物により引き起こされる高血糖や低血糖は重大な副作用である。本研究では、各種薬物による血糖値異常のメカニズムを検討するとともに、血清薬物濃度と血糖値変化の関係をラットを用いて検討した。

ラットにペンタミジンを静注すると、用量依存的な血糖値上昇を示し、血清ペンタミジン濃度と血糖値変化に相関を認めた。モキシフロキサシンによる高血糖はヒスタミン遊離作用によるエピネフリン濃度の上昇に基づくことを示した。オランザピンの単回静脈内投与は、投与量依存的に血糖値を上昇させ、その過程にエピネフリンの関与が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Drug induced

hyperglycemia and hypoglycemia are serious side effects of drugs. We have investigated the mechanisms of drug induced dysglycemia and the relationship between drug concentrations and changes in serum glucose in rats.

Pentamidine induced a dose dependent increase in serum glucose concentrations after intravenous infusion in rats and a

significant correlation was found between changes in serum glucose concentrations and serum pentamidine concentrations. Moxifloxacin induced histamine release dose-dependently, leading to an increase in serum epinephrine concentrations and hyperglycemia. A single intravenous dose of olanzapine caused a rise in serum glucose concentrations in a dose dependent manner. It was suggested that epinephrine is involved in the process of olanzapine-induced acute hyperglycemia.

研究分野：医療薬剤学

キーワード：dysglycemia hyperglycemia pentamidine moxifloxacin olanzapine pharmacodynamics

1. 研究開始当初の背景

(1) 薬物により引き起こされる高血糖や低血糖は、患者の生命にも関わる重大な副作用である。ニューキノロン系抗菌薬のガチフロキサシンは2002年6月に新薬として錠剤が本邦で発売されたが、9ヶ月後にガチフロキサシン投与による低血糖と高血糖についての緊急安全性情報が発出された。その後、カナダのオンタリオ州在住の高齢者140万人を対象とする症例対照研究により、外来における高齢者へのガチフロキサシンの投与が低血糖、高血糖いずれものリスクファクターになることが報告された( )。この疫学報告が契機となり、米国でのガチフロキサシンの販売は中止となり、本邦でも2008年9月に販売中止に至った。この例からも明らかなように、血糖値異常は投薬される患者の生命に関わる重大な副作用であり、結果的にその医薬品の市場性も左右する。優れた薬理学的特性を持ちながら低血糖や高血糖の副作用が臨床使用を困難にしている薬物は、抗不整脈薬のジソピラミドやシベンゾリン、カリニ肺炎治療薬のペンタミジン、抗精神病薬のクエチアピンやオランザピンなど多岐にわたる。

(2) 我々はガチフロキサシンが低血糖と高血糖という、相反する方向の副作用を示すことに興味を持ち、実験動物を用いて血糖値異常のメカニズムに関する研究に着手した。これまでに、ラットにガチフロキサシンを単回静脈内投与すると、投与量に応じて血糖値の低下と上昇を呈し、ラットがニューキノロン系抗菌薬による血糖値異常の動物モデルとして利用できること( )、ガチフロキサシンやレボフロキサシンが血中インシュリン濃度を増加し低血糖を引き起こし、さらに薬物用量を上げた場合にヒスタミン分泌を介した血中エピネフリン濃度の増加により高血糖を引き起こすことを報告した( )。さらに、抗不整脈薬シベンゾリンをラットに投与し、用量に依存したインシュリン濃度の上昇と血糖値の低下を血中のシベンゾリン濃度と関係づけた速度論モデルの構築にも成功している( )。

(3) カリニ肺炎に用いるペンタミジンについても低血糖と高血糖の副作用が知られ、肝臓における糖新生の促進や膵細胞に対する毒性がかかわるとの報告があるが、詳細は不明である。2007年のシステムティックレビューによれば、164種類の薬物について2696件の薬物による低血糖の報告がなされている( )。多様な薬物による血糖値異常について、発生を予測し健康被害を防ぐ方策は見出されていない現状である。

2. 研究の目的

本研究では、各種薬物による血糖値異常のメカニズムを検討するとともに、血糖値変化を薬物投与後の時間の関数として記述できる

速度論モデルの構築に向けて、薬物濃度と血糖値変化の関係を明らかにする。さらに、血糖値異常を防止するための薬物の投与方法や併用薬物の効果について、実験動物を用いて検証することにより、臨床で応用できる安全な薬物投与設計法の確立を目指す。

3. 研究の方法

(1) Wistar系雄性ラット(8週齢)を一晩絶食し、エーテルもしくはペントバルビタール麻酔下で頸動脈および経静脈にカニューレを施した。覚醒後、薬物を静脈内投与し、経時的に頸動脈カニューレより採血し、薬物血中濃度や血糖値等を測定した。なお、動物実験は、東京医科歯科大学動物実験委員会による実験計画の承認を受けた上で実施した。

(2) 薬物濃度はHPLC法、血糖値はムタロターゼ・GOD法にて測定した。エピネフリン、コルチコステロンおよびヒスタミンの血清中濃度はHPLC法、インスリンおよびグルカゴン濃度はELISA法にて測定した。

4. 研究成果

(1) ペンタミジンによる血糖値異常について、ラットを用いて検討した。覚醒下でラットにペンタミジン7.5もしくは15 mg/kgを20分かけて静脈内投与すると、7.5 mg/kgでは血糖値に変化を認めないのに対し、15 mg/kgでは薬物投与終了時から30分間血糖値が有意に上昇した。この時、血清中ヒスタミン濃度の上昇は認められず、キノロン系抗菌薬による血糖値上昇とは異なる機構と推察された。

ペンタミジンは腎臓から有機カチオン輸送体を介して排泄されることから、OCTsやMATEsの阻害剤であるシメチジンの併用効果を検討した。ペンタミジン投与開始5分前にシメチジン50 mg/kgを静脈内投与すると、ペンタミジン単独投与に比し有意な血糖値の上昇が認められた。シメチジンの併用により、

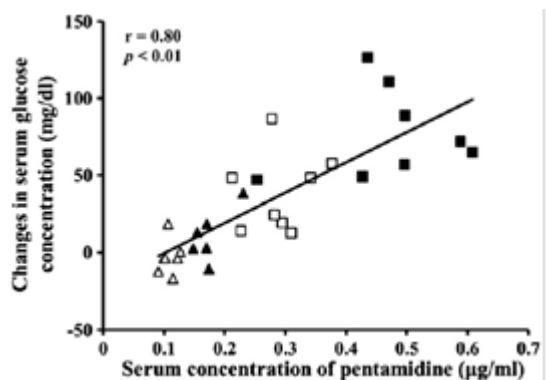


図1. ラットにペンタミジン静脈内投与開始後30分における薬物血清中濃度と血糖値変化の相関。□:ペンタミジン7.5 mg/kg、△:ペンタミジン15 mg/kg、○:ペンタミジン7.5 mg/kg + シメチジン50 mg/kg、◇:ペンタミジン15 mg/kg + シメチジン50 mg/kg

ペンタミジンのクリアランスは低下し、ペンタミジンの血清中濃度や肝臓中濃度の上昇が観察された。ペンタミジン投与開始 30 分後の薬物血清中濃度と血糖値増加には有意な相関が認められ(図 1)、ペンタミジンによる血糖値上昇が薬物濃度に依存し、シメチジンの併用により血糖値上昇が促進されることが明らかとなった。これらの結果は、ペンタミジンの投与に際してシメチジンのように腎排泄を阻害する薬剤の併用には注意が必要であることを示唆している。

(2) ニューキノロン系抗菌薬であるモキシフロキサシンが血糖値に及ぼす影響について、ラットを用いて検討した。モキシフロキサシンをラットに単回静脈内投与すると、75mg/kg の投与量では血糖値の変化を認めないが、100mg/kg では投与 5 分から 30 分で血糖値の有意な上昇が認められ、投与後 15 分で 140mg/dL の最大値を示した。モキシフロキサシン 100mg/kg の投与により、血清中のヒスタミン濃度とエピネフリン濃度も上昇し、ヒスタミンは 5 分、エピネフリンは 15 分で最大値を示した。一方、モキシフロキサシン 75mg/kg の投与では血清ヒスタミン濃度とエピネフリン濃度に有意な変化は認められなかった。これらの結果から、モキシフロキサシンはすでに検討したガチフロキサシンやレボフロキサシンと同様に、静脈内投与後にヒスタミンの遊離を引き起こし、ヒスタミンによるエピネフリン分泌が血糖値上昇の原因と推察された。また、ヒスタミン遊離作用の強さはヒスタミン遊離を引き起こす薬物血中濃度から判断すると、ガチフロキサシン > モキシフロキサシン > レボフロキサシンの順であった。また、他の 2 種のニューキノロン系抗菌薬とは異なり、モキシフロキサシンは今回検討した用量範囲においてインスリン濃度の上昇を示さなかった。

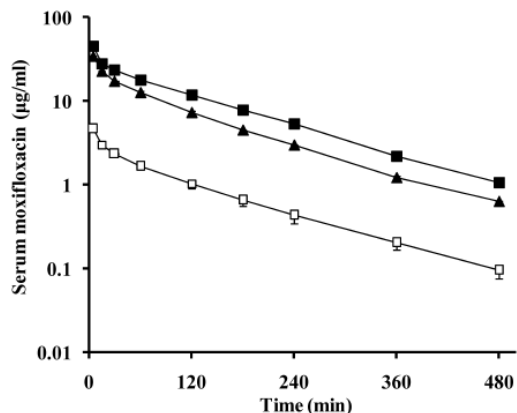


図 2. ラットにモキシフロキサシン静脈内投与後の薬物血清中濃度の経時変化。モキシフロキサシン投与量: 10mg/kg、75mg/kg、100mg/kg

静脈内投与後のモキシフロキサシン血清中濃度は 2 相性の消失を示し、100 mg/kg の投与量では 10mg/kg に比し、クリアランスと分布容積の有意な減少を認めた(図 2)。

(3) 非定型抗精神病薬オランザピンによる血糖値変化について、ラットを用いて検討した。覚醒下でラットにオランザピンを単回静脈内投与することにより、投与量依存的に血糖値(図 3)およびインスリン濃度が上昇した。また、血清エピネフリン濃度は、オランザピン投与により投与量依存的な上昇を示した。一方、グルカゴンおよびヒスタミンの血清濃度はオランザピン投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。血清コルチコステロン濃度はオランザピン投与により上昇傾向を示したが、投与量依存性は認められなかった。さらに、プロプラノロール(2mg/kg)を前投与すると、オランザピン(10 mg/kg)による血糖値上昇は抑制された。従って、オランザピン単回投与による血糖値上昇にはエピネフリンの関与が示唆された。

これらの結果は、ヒスタミン遊離を介して高血糖を呈するニューキノロン系抗菌薬とオランザピンでは血糖値上昇の機序が異なることを示しており、薬物による血糖値異常の予防に向けて有用な基礎的知見と考えられる。

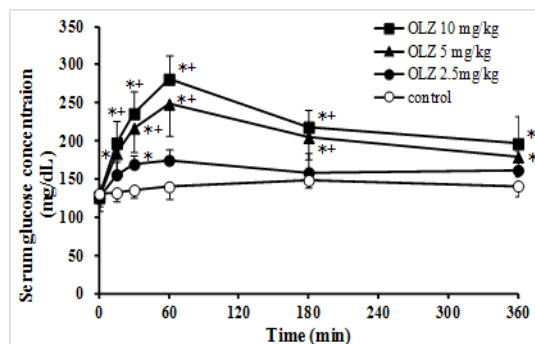


図 3. ラットにおけるオランザピン単回静脈内投与後の血糖値変化。\* P<0.05 vs control, + P<0.05 vs オランザピン 2.5mg/kg

#### <引用文献>

- L. Y. Park-Wyllie, et al., N. Engl. J. Med., 354, 1352 (2006)
- Y. Ishiwata, et al., Biol. Pharm. Bull., 29, 527 (2006)
- Y. Ishiwata, and M. Yasuhara, Eur. J. Pharmacol., 551, 168 (2006)
- Y. Ishiwata, and M. Yasuhara, Eur. J. Pharmacol., 645, 192 (2010)
- Y. Takahashi, et al., Drug Metab. Pharmacokin., 36, 242 (2011)
- M.H. Murad, et al., J. Clin. Endocrinol., 94, 741 (2009)

## 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 3件)

M. Nagata, Y. Ishiwata, Y. Takahashi, H. Takahashi, K. Saito, Y. Fujii, K. Kihara, M. Yasuhara, Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of sunitinib-induced thrombocytopenia in Japanese patients with renal cell carcinoma, Biol. Pharm. Bull., 査読有, 38 巻, 402-410 (2015)  
<http://doi.org/10.1248/bpb.b14-00636>

Y. Ishiwata, Y. Takahashi, M. Nagata, M. Yasuhara, Effects of moxifloxacin on serum glucose concentrations in rats, Biol. Pharm. Bull., 査読有, 36 巻, 686-690 (2013).

<http://doi.org/10.1248/bpb.b12-00930>

T. Arino, S. Karakawa, Y. Ishiwata, M. Nagata, M. Yasuhara, Effect of cimetidine on pentamidine induced hyperglycemia in rats, Eur. J. Pharmacol., 査読有, 693 巻, 72-79 (2012)

doi:10.1016/j.ejphar.2012.07.043

[学会発表](計 17件)

中島真由美, 石渡泰芳, 永田将司, 高橋弘充, 根岸健一, 安原真人, ラットにおけるオランザピン単回投与による血糖値上昇のメカニズム, 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 28 日, 神戸学院大学(神戸)

M. Nagata, Y. Ishiwata, M. Yasuhara, K. Saito, Y. Fujii, K. Kihara, PK-PD modeling of sunitinib-induced thrombocytopenia in patients with renal cell carcinoma, 2014 AAPS Annual Meeting and Exposition, 2014 年 11 月 5 日, San Diego (USA)

永田将司, PK-PD 理論を基盤とした副作用発現の機構解明とリスクファクターの探索, 第 24 回日本医療薬学会年会, 2014 年 9 月 28 日, 名古屋国際会議場(名古屋)

石渡泰芳, 永田将司, 高橋弘充, 富澤大輔, 青木由貴, 宮脇零士, 森尾友宏, 安原真人, 小児急性白血病の移植前処置におけるブスルファン 1 日 1 回投与後の血中濃度モニタリング, 第 24 回日本医療薬学会年会, 2014 年 9 月 28 日, 名古屋国際会議場(名古屋)

安原真人, 難病治療への挑戦, 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 28 日, ホテル日航熊本(熊本)

永田将司, 薬物による中枢毒性評価のための薬力学的アプローチ, 日本薬剤学会第 28 年会, 2013 年 5 月 24 日, ウィンク愛知(名

古屋)

M. Nagata, R. Isozaki, Y. Ishiwata, M. Yasuhara, Development of an animal model to investigate the pharmacodynamics of busulfan-induced myoclonus. 2012 AAPS Annual Meeting and Exposition, Chicago (USA)

[その他]

ホームページ等

<http://www.tmd.ac.jp/medhospital/medicine/labo/labo.html>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

安原 真人 (YASUHARA, Masato)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号: 00127151

### (2)研究分担者

永田 将司 (NAGATA, Masashi)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号: 40412829