

平成22年2月

# 原田知実 学位論文審査要旨

主査 大坪 健 司  
副主査 稲垣 喜 三  
同 長谷川 純 一

## 主論文

St. John's wortがpilsicainideの薬物動態に及ぼす影響の検討

(著者：原田知実、王心慧、松田明子、高橋俊作、三浦典正、稲垣喜三、長谷川純一)

平成22年 米子医学雑誌 掲載予定

# 学 位 論 文 要 旨

## St. John's wort が pilsicainideの薬物動態に及ぼす影響の検討

PilsicainideはVaughan Williams 分類のクラス Icに属する抗不整脈薬で、心房細動などの不整脈治療に広く用いられているが、有効治療域濃度が狭いため慎重なモニタリングが必要である。一方St. John's wort は、抗HIV薬や免疫抑制薬との併用によりこれらの血中濃度を低下させ、薬効が減弱するという薬物相互作用が問題となったサプリメントである。この機序として、St. John's wortが薬物代謝酵素であるシトクロームP450の分子種であるCYP3A4、CYP2C、CYP1A2や薬物トランスポーターのP糖蛋白 (P-gp) などを誘導し、薬物代謝速度や腎の近位尿細管での排泄速度を上昇させるために、薬物血中濃度が低下し、ひいては薬効低下を引き起こすと考えられている。St. John's wortは抗鬱作用を持つサプリメントとして広く使用されているが、pilsicainideとの相互作用は不明である。本研究は、St. John's wortとpilsicainideの相互作用を検証し、安全で有効な抗不整脈薬療法の確立に資することを目的とした。

## 方 法

鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を得て、文書による同意を得た20歳代の健常ボランティア9人を本研究の対象とした。

試験1：無作為割り付け3群3期クロスオーバー法により、前処置C：プラセボ、前処置S1：St. John's wort 900 mg/日、前処置SV：St. John's wort 900 mg/日とP-gp阻害薬としてverapamil 120 mg/日を6日間連続服薬した後、7日目の朝に試験薬であるpilsicainide 75 mgと水200 mlを服薬した。各期の間隔は1週間以上とした。

試験2：試験1に引き続き、約2週間（13日間）のSt. John's wort単独の服薬後、試験薬pilsicainide 75 mgを同時に1回服薬する長期試験を行った（前処置S2）。

試験1および試験2とも、それぞれの試験日の服薬前、服薬0、5、1、1.5、2、4、8、12時間後のpilsicainide血中濃度と、服薬後12時間の尿中pilsicainide排泄量の測定を行った。また、服薬前の初回採血を用い、末梢血液リンパ球でのCYP3A4、CYP2D6、およびP-gp (multidrug resistant protein 1 ; MDR1)、organic cation transporter 2 (OCT2) のmRNAを測定した。

## 結 果

Pilsicainide服薬1.5時間後の血中pilsicainide濃度と最高血中濃度 (Cmax) は、前処置S2において前処置Cより有意に高かったが、いずれも有効治療域濃度の範囲内であった。その他の薬物動態学的パラメーターに有意な変化は見られなかった。

リンパ球中のCYP3A4、CYP2D6、OCT2のmRNAは、St. John's wortにより時間依存性に発現が誘導されたが、verapamilの効果は様々であった。MDR1のmRNAは、St. John's wortの6日間の服薬により発現が誘導されたが、約2週間の服薬では逆に発現が減少した。

## 考 察

本研究では、St. John's wortにより薬物代謝酵素やトランスポーターのmRNA発現が誘導されたが、薬物動態には有意な変化が見られなかった。その理由として、これらの遺伝子誘導が、実際の薬物代謝に影響を与えるほどの蛋白発現あるいは活性の変化をもたらさなかった可能性が考えられる。また、末梢血液リンパ球中の遺伝子発現の変化が、各臓器での遺伝子発現の変化を一律に反映していない可能性も考えられた。

Pilsicainideはほとんどが未変化体のまま尿中に排泄され、CYP2D6によりわずかに代謝される。その吸収・排泄にはまだ不明な点が多いが、Tsuruokaらはpilsicainideの腎排泄はOCT2とMDR1の両者を介し、MDR1の関与の方が大きいと考えられると述べている。本研究では、6日間のSt. Jon's wort の服薬によりMDR1 mRNAの発現が誘導され、約2週間の服薬で逆に減少した。このことが、服薬後早期のpilsicainide血中濃度が前処置S2で高かったことの一因であるとするならば興味深く、更に詳細な研究によりpilsicainideの薬物動態の解明につながると考えられる。

## 結 論

St. John's wortは、リンパ球中のOCT2、CYP2D6、CYP3A4のmRNA発現を増強し、MDR1のmRNA発現を二相性に変化させたが、pilsicainideの薬物動態への影響はほとんど見られなかった。推奨量のSt. John's wortとpilsicainideの併用は、問題がないと考えられた。