

26J-am03

肝虚血再灌流障害によるCyclosporine Aの消化管吸収変動とその要因

○池村 健治¹, 浦野 公彦^{1,3}, 水谷 秀樹^{1,4}, 岩本 卓也^{1,2}, 奥田 真弘^{1,2} (三重大院医,²三重大病院薬,³愛知学院大薬,⁴金城学院大薬)

【目的】免疫抑制薬 Cyclosporine A (CsA) は、移植後の免疫拒絶反応を抑制する目的で用いられるが、体内動態の個体内・個体間変動が大きいため綿密な血中濃度モニタリングが必要とされる。肝移植の術後早期における薬物体内動態の変動要因として肝臓の虚血再灌流 (I/R) 障害が考えられるが、CsA の体内動態に及ぼす肝 I/R 障害の影響は明らかでない。本研究では、肝 I/R 障害モデルを作成し、CsA の体内動態に及ぼす肝 I/R 障害の影響とその要因に関する検討を行った。

【方法】Wistar 系雄性ラット (9 週齢) を用い、左葉及び中葉への血流を 60 分間遮断することにより 70%部分肝虚血を行った。再灌流 12 時間後に CsA を経口投与または頸静脈から瞬時投与した後、経時的に採血を行い、全血中の CsA 濃度を Affinity Column Mediated Immunoassay 法により測定した。肝障害は血漿中 ALT 活性を測定することにより確認した。小腸粘膜に発現する P-糖タンパク質 (P-gp) は Western blot 法により、小腸および肝臓のミクロソーム中 CYP3A 活性は、テストステロンの 6 β 水酸化活性を測定することにより評価した。

【結果・考察】肝 I/R 群では Sham 群と比較し、再灌流 12 時間後の血漿中 ALT 活性が約 6 倍まで上昇していた。再灌流 12 時間後に CsA を経口投与したところ、CsA の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は Sham 群に比べ有意に低下していたが、静脈内投与時の AUC には両群間で差が認められなかった。一方、再灌流 12 時間後において小腸上部の CYP3A 活性は Sham 群に比べ有意に増加し、P-gp の発現量も増加傾向を認めた。これらの結果から、肝 I/R 障害時に CsA の生物学的利用率が低下することが明らかになり、その機構に小腸粘膜の CYP3A 活性及び P-gp 発現量の上昇が関与する可能性が示唆された。