

27C-am09S

腎虚血・再灌流誘発性急性腎障害モデルラットにおけるミダゾラムの組織移行変化の要因解明

○徳永 彩子¹, 宮元 敬天¹, 麓 伸太郎¹, 西田 孝洋¹ (¹長崎大院医歯薬)

【目的】腎障害患者に対して腎排泄型薬物を投与する際には、その排泄が低下するため腎機能に応じた投与設計がなされてきた。近年、腎障害患者において肝代謝型薬物を投与した際にも体内動態が変化することが報告されているが、その詳細なメカニズムは明らかになっていない。そこで本研究では、腎虚血・再灌流誘発性急性腎障害モデル (I/R) ラットを用い、肝代謝型薬物であるミダゾラム (MDZ) の体内動態評価および変動要因の解析を行った。【方法】Wistar 系雄性ラット (8 週齢) の両腎動静脈を 1 時間虚血し、その後 24 時間再灌流することで I/R ラットを作製した。I/R ラットに MDZ を静脈内投与し、血漿および組織を採取した。MDZ の定量は HPLC-UV にて行った。得られた血漿中濃度を速度論的に解析しパラメータを算出した。I/R ラットから血液を採取し血漿中 MDZ 遊離型分率を算出した。血漿中のインドキシル硫酸 (IS) 濃度は HPLC-RF にて定量した。【結果・考察】I/R 群での血清クレアチニン値の上昇から急性腎障害モデルの作成を確認した。I/R 群の血漿中 MDZ 濃度は Sham 群と比較し顕著に低下し、分布容積は約 1.8 倍に増大した。一方で組織中 MDZ 濃度は I/R により変化せず、血中から組織への移行性を示す組織 - 血漿中濃度比が I/R 群で有意に上昇し、組織移行性が変化すると考えられた。血漿中 MDZ 遊離型分率は I/R 群で有意に上昇し、その要因として腎障害時に血中に蓄積し MDZ と同様にタンパク結合率が高い IS に着目した。血漿中 IS 濃度は I/R 群において有意に上昇し、IS を添加することで MDZ の遊離型分率は有意に上昇した。したがって、I/R 群において、急性腎障害時に血中に蓄積した IS が MDZ と血漿中タンパクとの結合を阻害し、MDZ の組織移行性が増大することが示唆された。