

CYP3A 活性の個体差を利用したステロイド性大腿骨頭壊死症の予防に関する研究

大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科

福永健治、岩切健太郎、金城養典

箕田行秀、岩城啓好、高岡邦夫

大阪市立大学大学院医学研究科 麻酔科

小田 裕

抄録

ステロイド剤の代謝酵素である CYP3A の活性レベルには個体差があり、この酵素活性レベルが大腿骨頭壊死症の発生に関与していることを我々が報告してきた。この CYP3A 酵素活性を簡便かつ低侵襲に測定する方法を明らかにするために、健常ボランティア (40 人) を対象に、ステロイドと同じく CYP3A により代謝される Midazolam を微量、経口投与した後、経時的採血を行い、各時間における 1'-OH midazolam (Midazolam 代謝物) と Midazolam の比と、CYP3A を反映する Midazolam clearance に最も相関を示す投与後時間を検索した。また、客観的指標として、Observer's Assessment of Alertness / Sedation (OAA/S) Scale の測定も行った。その結果、Midazolam clearance と最も強い相関を示した 1'-OH midazolam / midazolam 比は投与後 240 分 ($R = 0.910$)、また相関を示す OAA/S Scale は 15 分 ($p = 0.04$) であった。この方法により、微量の Midazolam を経口投与した後、240 分後の一回採血と 15 分後の OAA/S Scale から CYP3A 活性レベルを計測し、ハイリスク症例を簡便に判別可能となり、ステロイド投与量をテーラーメイド化することで大腿骨頭壊死症の発生の予防の一助となる可能性が示された。

研究目的

我々は、ステロイド剤が薬物代謝酵素である CYP3A により主に代謝されることに注目し、この酵素活性レベルが大腿骨頭壊死症の発生に関与していることを報告してきた (1-3)。CYP3A 活性レベルは Midazolam clearance により測定できるが 4)、侵襲も大きく時間を要する検査である 1)。この検査手技が簡便かつ低侵襲となれば、ステロイド治療を必要とする症例にステロイド投与前に CYP3A 活

性レベルを計測し、ハイリスク症例を判別可能となり、ステロイド投与量をテーラーメイド化することで大腿骨頭壊死症の発生の予防に有用となると考えた。したがって本研究の目的は、大腿骨頭壊死症の発生の予防するため CYP3A 活性の個体差をステロイド剤使用前に簡便に計測する方法について検索しステロイド性骨頭壊死の予防法開発を行なうことである。

研究方法

(対象) 健康な Volunteer 40 人を研究対象とした。試験開始前に全例で血液検査を施行し、肝腎機能異常者は除外した。試験開始前 1 週間は肝臓酵素活性に影響する薬剤は禁止とした。

(方法) 試験開始 10 時間前からと開始後 2 時間まで禁食とした。試験開始時、50?g/kg のミダゾラム (ドルカム) を水 100ml に混ぜて 1 回経口摂取する。2 時間経過後からは水分摂取のみ、4 時間経過後からは食事を許可した。ドルミカムには鎮静効果があるので、試験開始時はベッドサイドにはアンビューバッグを常置し、医師の観察下に開始後 2 時間まで SpO₂ モニターを行い、完全に覚醒していることを確認した。開始後、15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 540, 720 分 (計 11 回) に渡り 2ml ずつ経静脈的に採取、血清を抽出した。Liquid chromatography/mass spectrometry (LC-MS) 質量分析装置により血中 midazolam, 1'-OH midazolam 濃度を測定した。CYP3A 活性を表す Midazolam clearance は、50mg/kg のミダゾラムを area under the plasma concentration-time curve(AUC) で除することで測定され、この Midazolam clearance が 1'-OH midazolam / midazolam 比と最も相関関係を示す採血時間を特定した。

研究結果

Figure 1. に Midazolam clearance の分布を示す。その値は、12.4 ± 4.6 (mL / kg / min) (range: 5.2?23.4)であった。

血中 midazolam 濃度のピークは 30 分以内であり、その後、経時的に低下した。(Figure 2.)

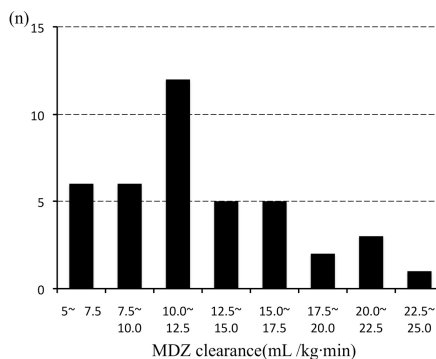


Figure1. Distribution of midazolam clearance

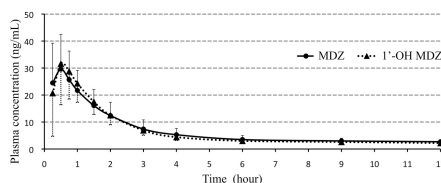


Figure 2. Mean plasma concentrations of midazolam and 1'-OH-midazolam.

Midazolam clearance と 1'-OH midazolam / midazolam 比の間には 15?540 分に渡り、相関関係を認めた。(r = 0.44 - 0.89, P < .01)最も強い相関を示したのは、240 分であった。(r = 0.89, P < .0001) (Figure 3.) また、Midazolam 摂取後、15 分での OAA/S Scale と Midazolam clearance の間で相関を認めた。(p = 0.0044) (Figure 4.)

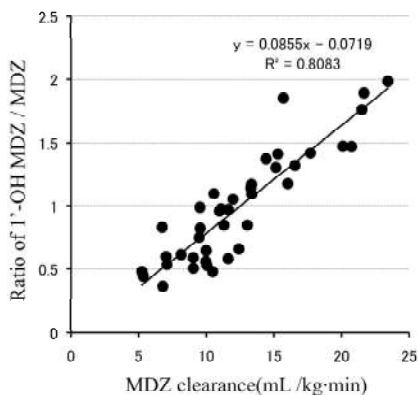


Figure 3. Correlations between midazolam clearance and the ration of 1'-OH-midazolam/midazolam plasma concentrations at 4 h post-oral administration of midazolam.

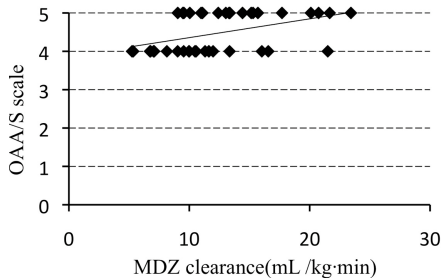


Figure 4. Correlation between midazolam clearance and OAA/S scale at 15 min post-oral administration of midazolam.

考察

研究結果より、微量の Midazolam を経口摂取後 240 分での血液中の 1'-OH midazolam / midazolam 比から各個体の Midazolam clearance が測定可能であることがわかった。また、同薬剤摂取後 15

分での OAA/S Scale は Midazolam clearance の客観的指標となりえ、すなわち Scale が低値を示せば CYP3A 活性が有意に低いことが示された。

ステロイドは主に肝 CYP3A により代謝されるため、その酵素活性が低い患者では、血中ステロイド濃度がより高くそして長時間に渡り暴露を受けるため、中毒効果として ION を発生すると考えられる。我々はこれまで、多変量解析により Midazolam clearance が 9.5mL/kg/min 以下では ION 発生リスクが 9 倍あることを報告した。1) ステロイド投与前の各患者において Midazolam clearance を簡便かつ低侵襲に測定することができれば ION 発生予防に利用できる可能性がある。今後は、Midazolam clearance に応じた適切なステロイド投与量を調査する必要がある。

結論

微量の midazolam 経口摂取後、240 分経過時に一回採血を行い、1'-OH midazolam / midazolam 比を求めることにより Midazolam clearance、すなわち CYP3A 活性を簡便かつ低侵襲に把握することができ、この手技によりハイリスク症例を判別し、ステロイド投与量調節（テーラーメイド化）により大腿骨頭壊死症の発生の予防に有用となりうる。

謝辞

本研究は平成 20 年度財団法人日本股関節研究財団の研究助成により行いました。財団法人日本股関節研究振興財団に深謝いたします。

参考文献

1. Kaneshiro Y, Oda Y, Iwakiri K, et al. Low hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for corticosteroid-induced osteonecrosis. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:396-402.
2. Masada T, Iwakiri K, Oda Y, et al. Increased hepatic cytochrome P4503A activity decreases the risk of developing steroid-induced osteonecrosis in a rabbit model. *J Orthop Res*. 2008 Jan;26(1):91-5.
3. Iwakiri K, Oda Y, Kaneshiro Y, et al. Effect of simvastatin on steroid-induced osteonecrosis evidenced by the serum lipid level and hepatic cytochrome P450 3A in a rabbit model. *J Orthop Sci*. 2008 Sep;13(5):463-8.
4. Thummel KE, Shen DD, Podoll TD, et al. Use of midazolam as a human cytochrome P450 3A probe: I. In vitro-in vivo correlations in liver transplant patients. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;271:549-556