

論 文 要 旨

慢性腎臓病患者における尿毒症物質インドキシル硫酸の血中濃度の評価と スタチン系薬との相互作用に関する研究

令和元年度

北海道医療大学大学院薬学研究科

須賀 秀行

【目的】尿毒症物質 (UTs) とは、腎不全患者の体内に蓄積して生体に様々な悪影響を及ぼす物質の総称であり、その数は約 150 種類に及ぶとされる。アニオン性 UTs の一つであるインドキシル硫酸 (IS) は、慢性腎臓病 (CKD) 患者の腎障害の進展、心血管イベント、さらには認知機能障害に密接に関連することが報告されている。さらに IS は肝細胞の血管側膜上に局在する有機アニオン輸送ポリペプチド (OATPs) を阻害し、基質薬物の肝取込みに影響を及ぼすことが報告されている。OATPs の代表的基質としてスタチン系薬が挙げられるが、スタチン系薬の重篤な副作用である横紋筋融解症は腎機能低下者において発現しやすいとされる。このことは、腎機能低下に伴って血液中に増加した IS が、スタチン系薬の肝細胞内への輸送を低下させることによって惹起されると考えられるが、その詳細については不明の点が多い。CKD 患者に適切な薬物療法を施すためには、薬物の体内動態に対する IS の影響を明らかにすることに加えて、患者血中の IS 濃度を把握することも重要である。これまで、CKD 重症度と血中 IS 濃度の関係については十分に検討されていない。そこで本研究ではまず、腎機能検査値を用いて腎機能低下者の血中 IS 濃度を予測することが可能であるかを検討するために、対象者の血清中 IS 濃度を測定し血清クレアチニン値 (Scr) との相関性を評価した。さらに対象者を認知症群と非認知症群に分け、両群における血中 IS 濃度の異同性について検討を加えた。次に、横紋筋融解症発症の指標であるクレアチンキナーゼ (CK) 値と腎機能検査値および血清中 IS 濃度との相関性をスタチン系薬服用患者で評価した。また、スタチン系薬のプラバスタチンを IS または OATP 阻害薬として知られるシクロスポリン (CyA) とともにラットに単回静脈内投与し、プラバスタチンの血漿中濃度推移並びに胆汁中排泄に対する IS の影響を CyA と比較検討した。

【方法】1. 血清中 IS 濃度と腎機能検査値および CK 値の相関性の検討 介護老人保健施設いずみ会北星館の入所者ならびにいずみ会北星病院に入院したスタチン系薬服用患者に対し、当院倫理委員会の承認の下に所定の様式に従った文書を用いて研究の主旨と個人情報の保護について説明を行い、同意の得られた腎機能低下者 (推算糸球体ろ過量 (eGFR) < 45 mL/min/1.73 m²) 37 名およびスタチン系薬服用患者 243 名を対象者とした。血清中 IS 濃度は、定期採血の余剰分を使用して測定した。腎機能低下者については、CKD ステージごとに分類して血清中 IS 濃度を比較、次に、血清中 IS 濃度と Scr, eGFR および血中尿素窒素 (BUN) との相関性を評価した。同様に認知症診断の有無による比較を行った。また、入院患者における血清中 IS 濃度と CK 値の相関性を評価した。2. スタチン系薬服用患者における CK 値と腎機能検査値の相関性の検討 いずみ会北星病院に通院中の、スタチン系薬を単独、または併用薬剤が 4 剤以内で、各検査値の調

査が可能であった患者 45 名を対象とし、CK 値と Scr、BUN および eGFR の相関性を評価した。
3. ラットに静脈内投与されたプラバスタチンの血中濃度推移と胆汁中排泄挙動に対する IS の影響の検討 麻酔下で頸静脈に、プラバスタチンを単独または IS、CyA と併用投与し、120 分後まで経時的に血液を採取した。また、胆管カニューレーションにより投与後 120 分まで 30 分間隔で胆汁を採取した。
4. 薬物の定量 定量はすべて HPLC 法により行った。

【結果・考察】
1. 血清中 IS 濃度と腎機能検査値の相関性 腎機能低下者 37 名の血清中 IS 濃度は、平均 $17.1 \pm 2.2 \mu\text{M}$ であった。CKD ステージごとの平均血清中 IS 濃度は、G3b 群 (eGFR : 30 ~ 44) で $14.1 \pm 2.5 \mu\text{M}$ 、G4 群 (eGFR : 15 ~ 29) で $15.3 \pm 2.1 \mu\text{M}$ 、G5 群 (eGFR < 15) で $38.6 \pm 9.1 \mu\text{M}$ であり、G3b 群および G4 群と G5 群の間にそれぞれ有意差が認められ、末期腎不全状態になると血清中 IS 濃度が顕著に上昇することが示された。また、血清中 IS 濃度と Scr、eGFR との間に有意な相関が認められ、血清中 IS 濃度の上昇は腎機能低下と密接に関連した。
2. 認知症を有する腎機能低下者における血清中 IS 濃度の評価 対象者は認知症群 17 名と非認知症群 18 名に分類された。CKD ステージ G3b 群の対象者では、認知症群の平均血清中 IS 濃度が非認知症群より高値を示す傾向が見られた。また非認知症群では血清中 IS 濃度と eGFR の間に極めて良好な相関 ($r = -0.820$) が認められたが、認知症群では相関性は認められなかった。認知症群では CKD 早期から血清中 IS 濃度の上昇が見られたので、高齢者では血清中 IS 濃度を CKD 早期から測定し、高値例では適切な初期対応を考慮する必要がある。
3. スタチン系薬服用患者における CK 値と腎機能検査値の相関性 腎機能低下時に蓄積する UTs が OATPs を阻害してスタチン系薬の血中濃度を上昇させ、横紋筋融解症の指標である CK 値の上昇を来すと仮定し、CK 値と腎機能検査値の相関性を評価したが、有意性は見いだせなかった。
4. スタチン系薬服用患者における CK 値と血清中 IS 濃度との相関性 CKD ステージ G4 群において、CK 値と血清中 IS 濃度との間で正の相関がみられたことから、腎機能悪化により血清中 IS 濃度が上昇する患者でスタチン系薬による副作用発現のリスクが高まる可能性が示された。高度腎機能低下者においては、IS の OATP 阻害作用とともに、長期間の IS 暴露による OATP の発現抑制が起きている可能性が考えられた。
5. 静脈内投与後のプラバスタチンの血中動態と胆汁中排泄挙動に対する IS と CyA の影響 プラバスタチンは IS または CyA 併用の有無に関わらず投与後 30 分までに血漿中から大部分が消失し、60 分以降血漿中にほとんど検出されなかった。単独投与時、胆汁中には投与後 30 分までに投与量の約 50% が排泄されたが、IS 併用時にこの値に変化は認められなかった。一方、CyA 併用時にプラバスタチンの胆汁中排泄率は約 50% まで有意に低下した。したがって、IS は肝 Oatps ならびに Mrp2 によるプラバスタチンの輸送を阻害しないこと、CyA は単回投与では肝 OATPs を介した相互作用は起こりにくく、MRP2 に対しより強い阻害作用が現れることが示唆された。

【結論】本研究より、*in vitro* の研究で種々の薬物との相互作用が指摘されてきた IS は、高度腎機能低下状態でなければ血中に著しく蓄積しないこと、その程度は Scr や eGFR により予測可能であること、また認知症患者において CKD 早期に血清中 IS 濃度が高値を示す傾向があることが示された。また、CyA と比較して IS が Oatps や Mrp2 を直接に阻害してスタチン系薬の体内動態に影響を及ぼす可能性は小さいと考えられた。今後は、血中 IS の高濃度状態が持続することによるトランスポーター発現量への影響や、認知機能への影響などを *in vivo* レベルでさらに検討していく必要がある。