薬物経口投与時の初回通過効果に及ぼす腸代謝の影響

佐 藤 均
HITOSHI SATO

従来より腸での薬物代謝はそれほど重要でなく、初回通過代謝はほとんど肝臓でのみ起こると信じられてきた。しかし、1991年に Kolars らが Lancet に発表した論文¹⁾はその考えを修正するものであった。つまり、肝移植直前の患者に免疫抑制剤シクロスポリン (CyA) を小腸内に投与した際、門脈血中に CyA の代謝物 (特に M17 と M1) が多く検出されたことより、CyA が小腸粘膜で代謝されることが示されたのである。一方で

は、ヒトおよびラットの腸粘膜に CYP3A が多く分布すること²⁾、さらに CyA がラットの上皮細胞に存在する CYP3A により代謝されること³⁾も報告されている。また最近では CyA の腸代謝における個体差が、そのバイオアベイラビリティーの主たる変動要因であることも示されている⁴⁾。

Wu らは、ヒトに経口投与された CyA のうち約 3 分の 2 が腸で、残りの 3 分の 1 が肝臓で代謝されるという結果を導いた⁵⁾。そして CyA の真の吸収率は約 86% と高く、バイオアベイラビリティーの低い原因は腸代謝にあると結論している。彼等の方法はあくまでも一定の仮定に基づいた推定であり、しかも複数の施設における過去の発表データを retrospective に収集しているため、得られた解析結果にまったく偏りがないとはいえないが、Kolars らの知見をより定量的に支持したものとして評価できる。同様にミダゾラムを用いた Thummel らの研究⁶⁾では、ミダゾラムの見かけのバイオアベイラビリティー (F_{obs}) は約 30%、肝抽出率 (E_H) は約 44%、そして腸抽出率 (E_{GI}) は約 43% であることが明らかとなった。Thummel らのグループはまた、静注時の E_{GI} は約 8% と低いことも示している⁷⁾。これは代謝酵素が腸上皮細胞の先端 (腸粘膜微柔毛) に局在しており、その部分にはあまり血流が行き渡らないことより循環血中の薬物はほとんど腸代謝酵素に影響されないためと説明されている。

経口投与された薬物 (特に CYP3A の基質) が腸粘膜によって効率的に代謝されることは、腸において薬物相互作用が発現する可能性を強く示唆している。腸粘膜の代謝酵素は経口投与された薬物に最初に接触するため影響が大きく、しかもその酵素量は個体差が大きく病態によっても大きく変動する。したがって、腸代謝の阻害 (または誘導) が薬物相互作用の主要な原因であるかどうかを種々の薬物の組み合わせにおいて検討することは重要である。また従来より肝の *in vitro* 代謝パラメータのみから *in vivo* のバイオアベイラビリティーを予測する試みがなされてきたが、CYP3A の基質となる薬物については、腸代謝を適切に考慮した上で再検討することが必要であろう。

- 5) Wu C. Y. *et al.*: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **58**, 492 (1995).
- 6) Thummel K. E. *et al.*: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **59**, 491 (1996).
- 7) Paine M. F. *et al.*: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **60**, 14 (1996).

(富山医科薬科大学附属病院薬剤部助手)

文 献

- 1) Kolars J. C. *et al.*: *Lancet*, **338**, 1488 (1991).
- 2) Watkins P. B. *et al.*: *J. Clin. Invest.*, **80**, 1029 (1987).
- 3) Kolars J. C. *et al.*: *Transplantation*, **53**, 596 (1992).
- 4) Lampen A. *et al.*: *Pharmacology*, **52**, 159 (1996).