妊婦期間中の CYP3A4 活性の変動
—尿中 6 β-hydroxycortisol/cortisol 比による評価—

大野 雅子*1 高橋 京子*1 森崎 智子*1
高橋 幸一*2 堀山 志代*3 窪田 雅之*4
山本 勇*1 東 純一*1

【目的】
妊娠中の薬物療法は催奇性など大きなリスクを伴うが、妊娠期間中であっても薬物治療が必要な場合がある。半数以上の医薬品の代謝に関与するチトクロム P450 3A4（CYP3A4）は性ホルモンによる影響を受ける可能性がある。内分泌環境が大きく変化する妊娠時には、特に変動の大きい女性ホルモンによるCYP3A4活性への影響が懸念される。しかし、妊娠期間中の薬物代謝研究は倫理上困難であるため、ヒトにおける科学的データは乏しい。

そこで、妊娠中の CYP3A4 活性の変動について、尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比 (6β-OHC/C 比) を指標として検討した。

【方法】
本試験への参加の同意を得られた妊娠 21～40 週の女性 20 名（24～35 歳）および健常女性 14 名（22～44 歳）を対象とした。なお、妊娠期間中に薬物治療が必要となり、CYP3A4活性に影響しうる医薬品を服用していた者は除外した。

採尿方法は 24 時間荷尿とし、妊娠のうち 3 名は出産後 1～6 カ月にも採尿した。妊娠時と非妊娠時における尿中 6β-OHC/C 比とプレグナシオール濃度の変化を比較した。

被検者の尿を固相抽出後、LC/ESI-MS/MS 法により、6β-ヒドロキシコルチゾール、コルチゾールおよび内部標準物質フルドロコルチゾンを SRM（M+1; m/z 437 > 347, 439 > 349, 421 > 331）で測定した。カラムは Inertsil ODS-2 を、移動相は 0.1% CH3COOH aq / CH3CN = 85/15 (v/v)、グラジェント)を用いた。尿中プレグナシオールはガスクロマトグラフ法で定量した。

また、ヒト肝ミクロソーム (GENTEST 社製) を用いて、CYP3A4 の特異的基質であるニフェジピンの酸化反応に対するプロゲステロンの影響を検討した。

統計解析は目的に応じて、対応のない t 検定、対応のある t 検定および回帰分析で行い、両側危険率 5%未満を有意とした。

【結果】
除外基準に抵触しなかった妊娠 12 名、非妊娠 14 名を解析対象とした。24 時間尿中 6β-OHC/C 比は、非妊娠の 9 ± 1 (mean ± SEM) に対して、妊娠中・後期の妊娠では 18 ± 3 と約 2 倍の有意な増加がみられた（Fig）。尿中プレグナシオール濃度は妊娠中・後期に非妊娠の 15 倍と顕著な上昇を示した。妊娠の尿中の
6β-OHC/C 比と尿中プレクランジオール濃度はいずれも出産後すみやかに減少した。さらに、妊娠中から出産後の約半年間の尿中 6β-OHC/C 比とプレクランジオールの濃度変化には正の相関（r = 0.734）が認められた。

また、ヒト肝ミクロソームにおけるニフェジピン酸化活性は、1～10 μM のプロゲステロンでコントロールの 1.5～2 倍に有意に賦活化された。

【考察】

ヒト in vivo CYP3A4 活性の指標となる尿中 6β-OHC/C 比には日内変動が存在する。今回はわれわれは、CYP3A4 活性の変動をより正確に評価するため、24 時間尿を用いて検討した。

妊娠期間中は女性ホルモンの分泌量の変動が著しく、ピーク時にはプロゲステロンやエストロゲンの血中濃度が非妊娠時および 10 倍以上に達する。われわれの妊娠後期の血中プロゲステロン濃度が出産後の 50～260 倍高く、尿中代謝物であるプレクランジオール濃度と良く相関することを確認している。プロゲステロンは CYP3A4 活性や CYP3A4 mRNA の発現誘導に影響すると報告されているが、実際にヒトの生体内でどのように影響しているかは、これまで全くわかっていなかった。

本検討では、血中プロゲステロン濃度が著明に増加する妊娠中・後期に限定し、妊娠の生体内における CYP3A4 活性の変動を非侵襲的に評価した。妊娠中・後期の妊娠の尿中 6β-OHC/C 比は、非妊娠と比較して有意に高く、血中プロゲステロン濃度の代替指標となる尿中プレクランジオール濃度との間に相関が認められた。また、ヒト肝ミクロソームを用いた CYP3A4 活性においても、妊娠後期の血中濃度に対応するプロゲステロン濃度で賦活化された。以上のことから、妊娠経過に伴うプロゲステロン分泌量の増加に応じて CYP3A4 活性が亢進していると推定される。

胎児の器官形成期をすぎた妊娠後半期は、慢

性疾患をもたない妊婦においても、薬物使用の許容範囲が広がる時期である。妊娠中期以降に、CYP3A4 活性の指標となる尿中 6β-OHC/C 比が明らかに上昇していたことから、この時期の薬物治療は CYP3A4 活性の変動を考慮して慎重に行うべきだと考えられる。実際、本検討に参加した少数例の正常妊娠においてさえ、薬物治療を必要とする例が認められ、その重要性が再確認された。

Fig. Change of urinary 6β-OHC/C ratio during pregnancy

【参考文献】