

論文内容要旨

論文題目

Rifampicin markedly decreases plasma concentration and hypnotic effect of brotizolam.

(リファンピシンはブロチゾラムの血漿濃度と睡眠作用を著しく減少させる)

責任講座： 発達生体防御学 講座
(発達精神医学分野)

氏名： 氏家 幸宏

【内容要旨】

【目的】 睡眠薬である brotizolam (BRT) は不眠症の治療に広く用いられている。Cytochrome P450 (CYP) 3A4 は最も重要な薬物代謝酵素の一つであり、多数の薬物の代謝に関与している。最近の健常人を用いた研究で CYP3A4 の阻害薬である erythromycin が BRT の代謝を阻害しているが、この結果は BRT の代謝に CYP3A4 が関与することを示している。一方、抗結核薬である rifampicin (RFP) は CYP3A4 誘導作用を有し、本酵素の基質となる薬物の代謝を促進すると報告されている。したがって、RFP が BRT の代謝も促進する可能性が考えられる。そこで本研究では、RFP が単回経口投与後の BRT の薬物動態と薬力学に与える影響を検討した。

【方法】 対象は本研究に対して同意の得られた 13 例の健常男性であった。対象に対して、まず、二重盲検乱塊交差法により RFP 450 mg/day あるいはプラセボを 7 日間経口投与した。6 日目に BRT 0.5 mg を経口投与し、24 時間にわたり採血と Digit Symbol Substitution Test (DSST) と Stanford Sleepiness Scale (SSS) による精神運動機能評価を行った。BRT の血漿濃度は HPLC 法により測定した。統計学的解析は paired t test により行い、 $P < 0.05$ を有意とした。

【結果】 RFP 投与は BRT の血漿濃度を全時点において有意に ($P < 0.01 \sim 0.001$) 減少させた。RFP は BRT の最高血漿濃度 (C_{max}) (69%)、総血漿濃度時間曲線下面積 (AUC) (90%)、排泄半減期 ($t_{1/2}$) (79%) を有意に ($P < 0.001$) 減少させた。RFP は大部分の時点において DSST スコアを有意に ($P < 0.05 \sim 0.01$) 増加させ、SSS スコアを有意に ($P < 0.05 \sim 0.01$) 減少させた。また、RFP は DSST の 0 から 6 時間のスコア時間曲線下面積 (AUSC) を有意に ($P < 0.01$) 増加させ、SSS のそれを有意に ($P < 0.05$) 減少させた。

【考察】 RFP は、BRT の全時点での血漿濃度、 C_{max} 、AUC、 $t_{1/2}$ を著明に減少させたので、BRT の代謝を促進すると考えられる。また、RFP は、DSST のスコアと AUSC を有意に増加させ、SSS のスコアと AUSC を有意に減少させたので、BRT の睡眠作用を減少させると考えられる。したがって、RFP 服用中の患者では BRT の使用を避けるべきと考えられる。

平成18年1月30日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：氏家 幸宏

論文 題目：Rifampicin markedly decreases plasma concentration and hypnotic effect of brotizolam. (リファンピシンはブロチゾラムの血漿濃度と睡眠作用を著しく減少させる)

審査 委員： 主査

荻野和彦



副査

石井邦明



副査

河田進男



審査終了日：平成18年1月30日

論文審査結果要旨

Cytochrome P450 (CYP)3A4 は重要な薬物代謝酵素の一つであり、多数の薬物の代謝に関与している。最近の健常人を用いた研究で CYP3A4 の阻害薬である erythromycin が不眠症の治療に広く用いられている睡眠薬である brotizolam(BRT)の代謝を阻害することが報告されている。この結果は BRT の代謝に CYP3A4 が関与することを示している。一方、抗結核薬である rifampicin(RFP)が CYP3A4 誘導作用を有することは知られているが、RFP の投与が BRT の代謝に与える影響については報告がない。氏家幸宏君は、RFP が BRT の代謝を促進する可能性に注目して、RFP を投与した後に BRT を単回経口投与した場合の BRT の薬物動態と薬力学に与える影響を検討した。

対象は 13 例の健常男性であった。対象に対して二重盲検乱塊交差法により RFP450 mg/日あるいはプラセボを 7 日間経口投与した。その 6 日目に BRT0.5 mg を経口投与した。24 時間にわたり採血を行い、BRT の血漿濃度を HPLC 法により測定した。また、Digit Symbol Substitution Test (DSST) と Stanford Sleepiness Scale (SSS)により精神運動機能評価を行った。

その結果以下のことを明らかにした。すなわち、1) RFP 投与は BRT の血漿濃度を全時点において有意に減少させた。2) RFP は BRT の最高血漿濃度、総血漿濃度時間曲線下面積、および排泄半減期を有意に減少させた。3) RFP は大部分の時点において DSST スコアを有意に増加させ、SSS スコアを有意に減少させた。4) RFP は DSST の 0 から 6 時間のスコア時間曲線下面積を有意に増加させ、SSS のそれを有意に減少させた。