

筑波大学

博士（医学）学位論文

高トリグリセリド血症が血清アミオダロン濃度に

およぼす影響

2022

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

橋本 直明

原典論文

この学位論文は、

Increased serum amiodarone concentration in hypertriglyceridemic patients: Effects of drug distribution to serum lipoproteins

Naoaki Hashimoto, Kosuke Doki, Satoru Kawano, Kazutaka Aonuma, Masaki Ieda, Masato Homma

Clin Transl Sci. 2022 Mar;15(3): 771-781. doi: 10.1111/cts.13199.

を原典とする。

この学位論文では、上記の論文を、Clinical and Translational Science の規定に従って再利用している。論文の著者らは、Clinical and Translational Science からの許可なく自身の論文を非営利目的で使用することが可能である。

略 語

AF	Atrial fibrillation
AFL	Atrial flutter
ALB	Albumin
ALT	Alanine aminotransferase
AMD	Amiodarone
AST	Aspartate aminotransferase
AT	Atrial tachycardia
BMI	Body mass index
CCr	Creatinine clearance
C/D	Concentration-to-dose
CETP	Cholesteryl ester transfer protein
CHO	Cholesterol
CV	Coefficient of variation
CYP	Cytochrome P450
DEA	Desethylamiodarone
HDL	High-density lipoprotein
LC-MS/MS	Liquid-chromatography tandem mass spectrometry
LDL	Low-density lipoprotein
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
PVC	Premature ventricular contraction
TDM	Therapeutic drug monitoring
TG	Triglyceride
VF	Ventricular fibrillation
VLDL	Very-low-density lipoprotein
VT	Ventricular tachycardia

目 次

1. 背景	1
1-1. アミオダロンの薬効と副作用	1
1-2. AMD の体内動態	2
1-3. リポタンパク質が AMD の体内動態におよぼす影響	3
2. 研究の目的	5
3. 対象と方法	6
3-1. 患者と試験デザイン	6
3-2. 倫理的配慮	6
3-3. 試薬	7
3-4. AMD および DEA 添加血清の調製	7
3-5. 血清検体のリポタンパク質およびアルブミン分画分離	7
3-6. LC-MS/MS による測定条件	8
3-7. 検体の前処理	8
3-8. AMD と DEA の検量線	8
3-9. AMD と DEA の各タンパク分画への分布量	9
3-10. 統計解析	9
4. 結果	10
4-1. AMD と DEA の血清中濃度測定時の血清脂質濃度および各検査値の相関	10
4-2. 高トリグリセリド血症が AMD と DEA の血清中濃度におよぼす影響	10
4-3. 高コレステロール血症が AMD と DEA の血清中濃度におよぼす影響	11

4-4. 高脂血症患者における血清 AMD 濃度の変化	11
4-5. 血清リポタンパク質およびアルブミンへの AMD と DEA の分布	12
5. 考察	14
6. 結語	19
7. 要約図	34
8. 参考文献	35
9. 謝辞	45

1. 背景

1-1. アミオダロンの薬効と副作用

アミオダロン(AMD)は、1962年に冠血管拡張薬として合成されたベンゾフラン誘導体である[1]。その後、動物やヒトにおいてAMDの抗不整脈効果が確認され[1-3]、1976年には、上室性および心室性不整脈に対するAMDの有効性に関する臨床データが報告された[4]。以来、AMDは肺や肝臓、甲状腺などの重篤な副作用のために不整脈治療における最後の手段として用いられてきたが[5, 6]、近年では上室性および心室性不整脈に対する強力な治療薬として最も処方頻度の多い薬剤とされている[7, 8]。現在、AMDはAmerican Heart Associationのガイドラインにおいて、再発性や他剤無効の上室性不整脈、および心室性不整脈の治療薬として推奨されている[9, 10]。

AMDはVaughan Williams分類のIII群に属する抗不整脈薬である。AMDは心筋のカリウムチャネル遮断作用だけでなく、ナトリウムチャネルやカルシウムチャネルなどのマルチチャネル遮断作用、および抗アドレナリン作用によって抗不整脈効果を発揮する[1, 11, 12]。AMDの薬理学的特性として、その急性効果と慢性効果の違いが挙げられる[6, 13-15]。AMDを静脈内投与した際の主な急性効果は、ナトリウムチャネルやカルシウムチャネルの阻害による心筋活動電位の立ち上がり速度の低下である[5, 15]。急性効果としてカリウムチャネルの阻害作用も示すが、その阻害作用は慢性効果と比較して弱い[5, 6, 15, 16]。したがって、急性効果は活動電位持続時間を延長させるが不応期におよぼす影響は小さい。[17-20]。一方で、AMDを数週間以上経口服用した場合の主な慢性効果はカリウムチャネルの阻害作用である[6, 21]。慢性効果は心拍数に依存せずに活動電位持続時間や不応期を延長させることで、QT間隔の延長や、洞調律および房室結節伝導を遅くするとされている[19, 20, 22, 23]。

AMDは強力な抗不整脈作用を有する一方で、様々な心外性副作用を有する薬物である。AMDを用いた不整脈治療では、34%-93%の患者でAMDによる副作用発現が報告されている[24]。AMDの副作用とその発現頻度は、甲状腺中毒症や甲状腺機能低下症などの甲状腺機能障害が最も多く42%、次いで光線過敏症や皮疹などの皮膚障害が7%であり、そのほかにもAMDは肺や

肝臓、眼、末梢神経などの障害も引き起こすことが知られている[24–26]。AMD による不整脈治療では、これらの副作用によって AMD の投与を継続できなくなることが問題となる。

薬物による効果や副作用発現を予測する手段の一つとして、治療薬物モニタリング (TDM) があり、AMD もその対象薬剤の一つである[27]。しかしながら、血中 AMD 濃度の有効治療域には議論があり、必ずしも明確にされていない。これまでの血中 AMD 濃度と有効性に関する調査では、定常状態における血中 AMD 濃度が 800–2,800 ng/mL で 50%–80%の患者に効果を認めたが、効果を認めた患者と認めなかった患者の間で血中 AMD 濃度に有意な差がなかったことが報告されている[28–31]。また、血中 AMD 濃度と副作用発現に関する調査では、神経障害や消化器系の副作用は、血中 AMD 濃度が 2,500–4,000 ng/mL 以上で発現リスクが高まることが報告されている[31–33]。しかしながら、日本で用いられる維持用量は欧米と比較して少なく(200 mg/日以下)、このような高い血中濃度に到達することは実臨床ではほとんどない[27]。肺障害の発現については、長期に渡る AMD の高用量投与や高い血中濃度、AMD の代謝物であるデスエチルアミオダロン (DEA) の高い血中濃度 (600 ng/mL 以上)との関連が指摘されているが[34]、肺障害以外の副作用発現と血中 AMD 濃度との関係は明らかでない。このように、血中 AMD 濃度は効果や副作用発現との関連が必ずしも明確でないことから、効果や副作用発現の予測を目的とした TDM の有用性は明らかでない。一方、AMD の用量や剤形の変更、服薬アドヒアランスの確認においては TDM が有用であり、個人内では効果と血中濃度に関係が得られることがあるため、AMD と DEA の TDM には特定薬剤治療管理料の算定が認められている。

1–2. AMD の体内動態

AMD の体内動態は個人差が大きいため、投与量と血中濃度が良好な相関関係にないことが知られている[27, 35]。AMD を経口投与した際のバイオアベイラビリティは 35%–65%とばらつきが大きく、また、消化管からの吸収率が低いことが血中濃度の個人差の一因とされている[36]。AMD の化学的性質として脂溶性が高く (LogP 値=7.81)、そのために体内の分布容積は大きく (106 L/kg)、長期服用患者における血中からの消失半減期が長い (14–107 日) という薬物動態学的な特徴を有してい

る[1, 37-39]。このことは AMD が肝臓や脂肪組織、肺などに蓄積しやすく、長期投与した場合の組織中濃度は血漿中濃度の 100 倍以上になることも矛盾しない[40]。また、AMD は肝臓のシトクローム P450(CYP)3A4 と CYP2C8 によって代謝される肝代謝型の薬物である[41]。その代謝経路は少なくとも 5 つあるとされており、*N*-脱エチル化、*O*-脱アルキル化、脱ヨウ素化、水酸化およびグルクロン酸抱合が報告されている(図 1)[1, 42]。AMD は主に活性代謝物である DEA に代謝され[41]、未変化体としての尿中排泄は投与量の 1%未満である[38]。このことは AMD の体内からの消失経路が腎排泄ではなく肝代謝であり、血中濃度の個人差に肝代謝酵素の活性が大きく影響することを示している。

一般的に、肝臓での代謝や血液中から組織へ移行する薬物はタンパク非結合型(遊離型)である。AMD の場合、血清中の 95%以上はタンパク結合型として存在していることから[43]、AMD のタンパク結合率の変動は、AMD の肝代謝や組織移行に影響し、その結果として AMD の体内動態の変動に大きな影響をおよぼすと考えられる。血漿中の AMD は、アルブミン以外にリポタンパク質と結合することが Lalloz らによって報告されており[43]、近年、ラットやマウスにおいてリポタンパク質が AMD の薬物動態におよぼす影響が検討されている。

1-3. リポタンパク質が AMD の体内動態におよぼす影響

トリグリセリドやコレステロールなどの血清脂質の輸送体であるリポタンパク質は、その組成によってカイロミクロン、超低密度リポタンパク質(VLDL)、低密度リポタンパク質(LDL)、高密度リポタンパク質(HDL)などに分類される。近年、リポタンパク質は血清脂質だけでなく、脂溶性の高い薬物やビタミンなどの輸送にも関与していることが明らかにされた[44]。脂溶性の高い AMD や DEA は血清中の VLDL や LDL などのリポタンパク質に分布し、リポタンパク受容体を介して組織内に取り込まれると推測されている(図 2)[45, 46]。したがって、血清中のリポタンパク質が増加した高脂血症状態では AMD の体内動態が変化すると考えられる。実際、高脂血症ラットを用いた検討では、正常なラットと比較して AMD の末梢組織への移行量が低下し、AMD の血中濃度が増加することや分布容積が低下することが報告されている[45, 47]。この血中 AMD 濃度の増加には、血中のリポタンパク質

結合型 AMD の増加だけでなく、高脂血症状態における AMD 代謝の低下も関与すると考えられている[48]。また、高脂血症ラットにおいては、各臓器における AMD の組織中濃度が正常なラットと異なることも明らかにされた[49]。特に、AMD の標的部位である心臓では、組織中 AMD 濃度が高脂血症ラットにおいて有意に高値を示し、AMD による薬理効果(QT 延長)が強く現れることが報告されている[49, 50]。この心臓中 AMD 濃度の増加には、VLDL 受容体を介した AMD の心筋細胞への取り込みの増加が関与していると推測されている[50, 51]。

このように、高脂血症状態におけるリポタンパク質の増加によって、AMD の血中濃度の増加、肝代謝の低下、組織移行量の変化が生じ、心臓中 AMD 濃度が増加することで AMD の抗不整脈効果が増強すると推測される。しかしながら、これらの変化はリポタンパク質プロファイルがラットと異なるヒトにおいても同様に生じるかは明らかでない[52]。また、上記の検討に用いられたラットは、リポタンパクリパーゼ阻害剤である Poloxamer 407 の投与によって誘導された実験的高脂血症ラットである。実臨床における AMD 服用患者の血清脂質の変動によって、リポタンパク質を介した AMD の体内動態の変化が生じるかは不明である。

2. 研究の目的

本研究では、高脂血症ラットで確認された血中 AMD 濃度やリポタンパク質結合型 AMD の増加、および AMD 代謝の低下が、AMD 服用患者でも同様に生じる可能性があることを仮説として設定した。AMD 服用患者において、AMD や DEA の血清中濃度に個人差が生じる一因として、また、同じ血清 AMD 濃度であっても効果や副作用の出現に個人差が生じる一因として、高脂血症ラットと同様に AMD のリポタンパク質への分布が関与している可能性が考えられる。このことを臨床的に検証するため、AMD 服用患者において、リポタンパク質の量と関連する血清中のトリグリセリドやコレステロールが AMD や DEA の血清中濃度におよぼす影響を明らかにすることを目的とした。さらに、高脂血症の状態において、AMD のリポタンパク質への分布量の変化が、血清 AMD 濃度および AMD から DEA への代謝におよぼす影響を検討した。AMD のリポタンパク質への分布を加味して血清 AMD 濃度を評価することができれば、血清 AMD の有効治療域の解明にも役立つと期待される。

3. 対象と方法

3-1. 患者と試験デザイン

筑波大学附属病院において、2007年1月から2020年6月までにAMDが処方された患者1992名を調査対象とした。そのうち、CYP3A4の誘導剤(リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン)、CYP3A4の阻害剤(抗HIV薬、アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗菌薬、ベラパミル、ジルチアゼム)、またはCYP2C8の阻害剤(クロピドグレル)を併用している患者、AMDのTDMを実施していない患者、血清トリグリセリド値および血清総コレステロール値を測定していない患者を除外した116名(男/女:81/35、年齢:62±12歳)を解析対象とした(表1)。診療録を用いて、患者の年齢、体重、Body mass index (BMI)、AMDの投与量と投与期間、併用薬、肝機能検査値(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値、アラニンアミノトランスフェラーゼ値)、腎機能検査値(血清クレアチニン値)、血清アルブミン値、血清トリグリセリド値、血清総コレステロール値、LDLコレステロール値、HDLコレステロール値、AMDとDEAの血清中濃度および体重補正したこれらの血清中濃度と投与量の比(C/D比)、AMDとDEAの比(AMD/DEA比)を調査した。AMDとDEAの血中濃度が定常状態に至るまでの期間は、AMD開始以降6ヶ月以上とした[53]。血清トリグリセリド値が150 mg/dL以上または血清総コレステロール値が220 mg/dL以上の場合をそれぞれ高トリグリセリド血症および高コレステロール血症と定義した[54]。VLDLコレステロール値は総コレステロール値からLDLコレステロール値とHDLコレステロール値を引いた値とし、non-HDLコレステロール値は総コレステロール値からHDLコレステロール値を引いた値とした。対象患者において、軽度のうっ血肝(4名)、脂肪肝(4名)、C型肝炎(4名)、アルコール性肝障害(1名)などが認められたが、肝硬変を伴う患者はいなかった。

対象患者のうち13名の血清を用いて、LDL/VLDL、HDL、アルブミンそれぞれの分画中のAMDとDEAを後述する高速液体クロマトグラフ/タンデム質量分析計(LC-MS/MS)によって測定した。

3-2. 倫理的配慮

本研究は筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認No.H29-

069)。観察研究において、患者の同意はオプトアウト形式で取得した。AMD と DEA の血清タンパク質への分布量を調査した患者 13 名では、書面により説明を行い、同意を取得した。

3-3. 試薬

アミオダロン塩酸塩、デスエチルアミオダロン塩酸塩、内部標準物質(アミオダロン-d4 塩酸塩およびデスエチルアミオダロン-d4 塩酸塩)は Toronto Research Chemicals (Toronto, Canada) から入手した。その他の試薬は全て分析用グレードを使用した。

3-4. AMD および DEA 添加血清の調製

AMD を服用していない 6 名の患者血清に AMD および DEA を添加して、AMD 500 ng/mL、DEA 500 ng/mL の血清検体を調製した。調製した血清検体は 37°C で 60 分インキュベーションした後、4°C で 2 時間以上静置した。

3-5. 血清検体のリポタンパク質およびアルブミン分画分離

AMD 服用患者 13 名から得た血清検体 (n=18) と、AMD を服用していない患者 6 名から得た AMD および DEA の添加血清 (n=6) を用いて、AMD と DEA のリポタンパク質およびアルブミン分画への分布量を調べた。

血清の分画分離には LDL/VLDL and HDL Purification Kits (Cell Biolabs, San Diego, CA) を用い、100 μ L の血清を試料としてデキストラン硫酸沈澱法によって LDL/VLDL、HDL およびアルブミン分画にそれぞれ分離した。LDL/VLDL 分画は、血清にデキストラン硫酸を添加した後、9,000 \times g で 10 分間遠心分離して沈殿させた。遠心分離後の上清に、さらにデキストラン硫酸を添加した後、18,000 \times g で 30 分間遠心分離して HDL 分画を沈殿させ、上清のアルブミン分画と分離した。

LDL/VLDL、HDL およびアルブミン分画の分離は、1 mL の血清を上記の方法で分離し、LDL/VLDL および HDL 分画に生理食塩液を加えて全量を 1 mL とした上で、それぞれの分画中の

LDL コレステロール、HDL コレステロール、アポリポタンパク A-1 (HDL 分画の指標) および B (LDL/VLDL 分画の指標)、アルブミン値を測定して確認した(表 2)。

それぞれの分画中の AMD と DEA 分布量は、総血清中濃度に対する回収率(%)として算出した。

3-6. LC-MS/MS による測定条件

AMD および DEA の測定には LC-MS/MS (API3200; AB Sciex, Tokyo, Japan)を用いた。分析には ODS カラム(TSKgel ODS-100Z; 2.0 mm I.D. × 50 mm; TOSOH, Tokyo, Japan)を使用し、カラム温度は室温に設定した。液体クロマトグラフィーの溶出条件(移動相溶媒、流速、溶出時間)は表 3 に示す通りである。

質量分析にはエレクトロスプレーイオン化法を用い、システム制御およびデータ収集は Analyst software ver 1.6.1 (AB Sciex)を使用した。質量分析において、イオンソース温度は 500°C、イオンスプレー電圧は 5500 V、カーテンガスは 10、イオンソースガス 1 は 80、イオンソースガス 2 は 60、コリジョンガスは 4 に設定した。検体の分析は multiple reaction monitoring mode で行い、AMD と DEA およびそれらの内部標準物質(それぞれの重水素体)の分析においてモニターした分子イオンおよびプロダクトイオンは表 4 に示す通りである。

3-7. 検体の前処理

100 μ L の患者血清または血清から分離した LDL/VLDL、HDL およびアルブミン分画に、内部標準物質(500 ng/mL のアミオダロン-d4 およびデスエチルアミオダロン-d4)を含んだアセトニトリル 300 μ L を添加し、60°C で 10 分間インキュベーションした後に 30 分間ボルテックス操作を行った。その後、18,000 \times g で 10 分間遠心分離して、上清 10 μ L を LC-MS/MS に注入した。

3-8. AMD と DEA の検量線

AMD および DEA の定量下限はいずれも 5 ng/mL であり、血清中の AMD および DEA 測定のための検量線は、5-2,500 ng/mL の範囲において直線性を示した(AMD: $r^2 > 0.999$ 、DEA: $r^2 >$

0.999)。AMD 測定における日内変動および日間変動の変動係数(CV 値)はそれぞれ 2.7%–4.6% および 3.0%–6.5%であり、DEA 測定における日内変動および日間変動の CV 値はそれぞれ 2.1%–9.3%および 3.2%–9.5%であった。

3-9. AMD と DEA の各タンパク分画への分布量

AMD および DEA の総血清中濃度と、LDL/VLDL、HDL、アルブミン分画への分布量の関係は、AMD を服用していない高脂血症患者と高脂血症のない患者それぞれ1名から採取した血清を用い、そこに薬剤を添加する実験によって検討した。前者の血清(血清 1)の各脂質濃度は、トリグリセリド値:374 mg/dL、総コレステロール値:265 mg/dL、後者の血清(血清 2)では、トリグリセリド値:44 mg/dL、総コレステロール値:184 mg/dL であった。AMD および DEA のそれぞれの血清分画への分布量は、いずれも血清への添加濃度 50–2,500 ng/mL の範囲において直線性を示した(AMD: $r^2 = 0.995-0.999$ 、DEA: $r^2 = 0.990-0.998$) (図 3)。図中の▲と■はそれぞれ血清 1 と血清 2 の直線を示しており、高脂血症の血清 1 では、血清 2 と比べて AMD と DEA ともに LDL/VLDL 分画に多く、逆に HDL とアルブミン分画では少なく分布していた(図 3)。

3-10. 統計解析

統計解析には SPSS Statistics 25 (International Business Machines Corp, Armonk, New York, USA) を使用した。高脂血症群と正常群の比較には、Mann-Whitney の U 検定を用いた。LDL/VLDL、HDL およびアルブミン分画の 3 群間の比較には Kruskal-Wallis 検定を行った後、Bonferroni 調整した Mann-Whitney の U 検定を適用した。相関関係は、データ分布の正規性を確認したうえで、スピアマンの順位相関係数(r_s)またはピアソンの積率相関係数(r)を求めて検証した。血清脂質と N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド(NT-proBNP)値の関係は、 χ^2 検定およびフィッシャーの正確確率検定により解析した。いずれの統計解析においても P 値が 0.05 未満($P < 0.05$)の場合に有意差ありと判定した。 P 値が < 0.05 の場合において、 $r > 0.6$ または $r < -0.6$ の場合に強い相関関係とし、 $r = 0.5 \sim 0.6$ または $r = -0.5 \sim -0.6$ の場合に中等度の相関関係とした。

4. 結果

4-1. AMD と DEA の血清中濃度測定時の血清脂質濃度および各検査値の相関

AMD 服用患者 116 名 (398 採血点) のデータを収集した (表 1)。398 採血点のうち、高トリグリセリド血症であったのは 157 採血点、高コレステロール血症であったのは 114 採血点であった。

採血点における、各種脂質関連の検査項目 (血清中のトリグリセリド値、総コレステロール値、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値) とアルブミン値および BMI の関連 (相関性) は、表 5 の通りであった。すなわち、トリグリセリド値は総コレステロール値、LDL コレステロール値と弱い正の相関性を示した。総コレステロール値は LDL コレステロール値と強い正の相関性を、アルブミン値、BMI と弱い正の相関性を示した。LDL コレステロール値はアルブミン値、BMI と弱い正の相関性を、アルブミン値は BMI と弱い正の相関性を示した。一方、LDL コレステロール値は HDL コレステロール値と、HDL コレステロール値はアルブミン値、BMI と相関性を示さなかった (表 5)。

4-2. 高トリグリセリド血症が AMD と DEA の血清中濃度におよぼす影響

AMD の C/D 比は血清トリグリセリド値と正の相関関係にあり ($r_s = 0.541$) (図 4a)、高トリグリセリド血症の状態における AMD の C/D 比は、血清トリグリセリド値が正常な状態と比較して有意に高値を示していた (479 ± 211 vs. 320 ± 161 , $P < 0.001$) (図 5a)。高トリグリセリド血症の状態における DEA の C/D 比は、血清トリグリセリド値が正常な状態と比較して有意に高値を示していた (322 ± 125 vs. 285 ± 143 , $P < 0.001$) (図 5c) が、血清トリグリセリド値との相関関係は AMD と比較して低かった ($r_s = 0.272$) (図 4c)。血清中の AMD/DEA 比は血清トリグリセリド値と正の相関関係にあり ($r_s = 0.572$) (図 4e)、高トリグリセリド血症の状態における血清中の AMD/DEA 比は、血清トリグリセリド値が正常な状態と比較して有意に高値を示していた (1.52 ± 0.45 vs. 1.15 ± 0.32 , $P < 0.001$) (図 5e)。

同様の結果は、血中 AMD 濃度の非定常状態 ($n=71$) および定常状態 ($n=327$) に分けて解析しても確認され、AMD の C/D 比と AMD/DEA 比は定常状態と非定常状態にかかわらず、高トリグリセリド血症時に有意に高値を示した [AMD の C/D 比: 非定常状態 (377 ± 200 vs. 190 ± 93 , $P < 0.001$)、

定常状態 (507 ± 205 vs. 345 ± 159 , $P < 0.001$); AMD/DEA 比: 非定常状態 (1.57 ± 0.48 vs. 1.22 ± 0.41 , $P < 0.001$), 定常状態 (1.51 ± 0.45 vs. 1.14 ± 0.30 , $P < 0.001$)]。

高トリグリセリド血症時に AMD の C/D 比が高値を示す現象は、BMI や性差[55]、スタチン系薬剤の併用にかかわらず一貫していた。すなわち AMD の C/D 比は、BMI が 25 未満 (468 ± 203 vs. 317 ± 181 , $P < 0.001$)、BMI が 25 以上 (491 ± 218 vs. 330 ± 97 , $P < 0.001$)、男性 (489 ± 223 vs. 334 ± 116 , $P < 0.001$)、女性 (431 ± 123 vs. 284 ± 139 , $P < 0.001$)、スタチン系薬剤の併用 (524 ± 205 vs. 384 ± 207 , $P < 0.001$) のいずれにおいても、高トリグリセリド血症時に有意に高値であった。

4-3. 高コレステロール血症が AMD と DEA の血清中濃度におよぼす影響

高コレステロール血症の状態における AMD と DEA の C/D 比および AMD/DEA 比は、血清総コレステロール値が正常な状態と比較して高値 (AMD の C/D 比: 436 ± 200 vs. 362 ± 194 , $P < 0.001$; DEA の C/D 比: 317 ± 110 vs. 293 ± 146 , $P < 0.001$; AMD/DEA 比: 1.39 ± 0.46 vs. 1.26 ± 0.40 , $P = 0.008$) (図 5b, d, f) であったが、血清総コレステロール値との相関性は血清トリグリセリド値と比較して低かった (AMD の C/D 比: $r_s = 0.251$; DEA の C/D 比: $r_s = 0.200$; AMD/DEA 比: $r_s = 0.167$) (図 4b, d, f)。また、AMD と DEA の C/D 比および AMD/DEA 比との相関性は、VLDL コレステロール値 (AMD の C/D 比: $r_s = 0.354$; DEA の C/D 比: $r_s = 0.224$; AMD/DEA 比: $r_s = 0.333$)、LDL コレステロール値 (AMD の C/D 比: $r_s = 0.228$; DEA の C/D 比: $r_s = 0.208$; AMD/DEA 比: $r_s = 0.152$)、HDL コレステロール値 (AMD の C/D 比: $r_s = -0.083$; DEA の C/D 比: $r_s = 0.083$; AMD/DEA 比: $r_s = -0.287$) および non-HDL コレステロール値 (AMD の C/D 比: $r_s = 0.279$; DEA の C/D 比: $r_s = 0.173$; AMD/DEA 比: $r_s = 0.303$) のいずれにおいても血清トリグリセリド値と比較して低かった。

4-4. 高脂血症患者における血清 AMD 濃度の変化

心房細動および拡張型心筋症に対して AMD を投与し、血清 AMD および DEA 濃度のモニタリングを行った高脂血症の併発症例(男性)を示す。本症例では AMD 投与量の変動がないにもかかわらず、血清 AMD および DEA 濃度は血清トリグリセリド値の変動に合わせて変化しており、特に投

与開始 1000–2000 日と 3000–3500 日にその傾向が顕著に認められた(図 6a)。すなわち、高トリグリセリド血症の状態における AMD と DEA の C/D 比および AMD/DEA 比は、血清トリグリセリドが正常の状態と比較して有意に高値であった(AMD の C/D 比: 460 ± 118 vs. 322 ± 81 , $P < 0.001$; DEA の C/D 比: 363 ± 98 vs. 292 ± 68 , $P = 0.003$; AMD/DEA 比: 1.28 ± 0.19 vs. 1.11 ± 0.17 , $P = 0.002$) (図 6b, c, d)。また、AMD の C/D 比と AMD/DEA 比は、血清トリグリセリド値と正の相関関係を示した(AMD の C/D 比: $r_s = 0.594$; AMD/DEA 比: $r_s = 0.508$) (図 6b, d)。

心不全や心房細動の増悪の指標となる NT-proBNP 値[56, 57]は、AMD 開始前の 6,464 pg/mL から AMD 開始 260 日以後には 110.6 ± 75.3 pg/mL まで低下した。NT-proBNP 値は血清 AMD および DEA 濃度、血清コレステロール値と関連して変動していなかったが、高トリグリセリド血症時に低下する傾向を認めた(図 7)。AMD 投与下において、NT-proBNP 値が 125 pg/mL を超える[58]頻度は、高トリグリセリド血症の状態で低い傾向にあった(12% vs. 30%) (図 7)。

4-5. 血清リポタンパク質およびアルブミンへの AMD と DEA の分布

AMD 服用患者 13 名の血清(n=18)を用いて、AMD と DEA のリポタンパク質およびアルブミン分画への分布量を測定した。AMD の回収率は、LDL/VLDL 分画が $66.0\% \pm 8.4\%$ 、HDL 分画が $22.2\% \pm 6.4\%$ 、アルブミン分画が $9.4\% \pm 1.9\%$ 、DEA の回収率は、LDL/VLDL 分画が $50.7\% \pm 7.7\%$ 、HDL 分画が $23.0\% \pm 6.4\%$ 、アルブミン分画が $13.3\% \pm 2.6\%$ であった。LDL/VLDL 分画における AMD の回収率は血清トリグリセリド値と強い正の相関関係があり($r = 0.860$)、HDL 分画およびアルブミン分画では逆に負の相関関係を示した(HDL: $r = -0.550$; アルブミン: $r = -0.635$) (図 8a)。この傾向は、DEA の回収率においても同様であった(図 8b)。AMD/DEA 比は、LDL/VLDL 分画($r = 0.781$)、HDL 分画($r = 0.612$)、アルブミン分画($r = 0.706$)のいずれにおいても血清トリグリセリド値と強い正の相関関係が認められた(図 8c)。

AMD と DEA を *in vitro* で添加した血清では、LDL/VLDL 分画における AMD/DEA 比は HDL 分画およびアルブミン分画と比較して高値であった(LDL/VLDL: 1.48 ± 0.10 ; HDL: 0.99 ± 0.11 ; アルブミン: 0.78 ± 0.11 ; $P < 0.05$) (図 9)が、血清トリグリセリド値との相関性は上記と異なっていた。

AMD/DEA 比と血清トリグリセリド値の関係は、LDL/VLDL 分画では強い正の相関関係にあった($r=0.978$)が、HDL 分画($r=-0.972$)およびアルブミン分画($r=-0.804$, $P=0.054$)では上記とは逆に強い負の相関関係を示し、AMD 服用患者における結果と異なっていた(図 8c, 9)。

5. 考察

本研究では、AMD 服用患者における血清脂質と血清 AMD 濃度との関連を調べた。血清 AMD 濃度は高トリグリセリド血症の状態が高く、これにはリポタンパク質結合型 AMD の増加と AMD から DEA への代謝の低下が寄与していると考えられた。リポタンパク質結合型 AMD の増加は、脂溶性の高い AMD の LDL/VLDL 分画への親和性の高さに起因しており、高トリグリセリド血症における LDL/VLDL の増加に伴って LDL/VLDL 分画への AMD の分布量が増加し、結果として血清中の総 AMD 濃度が増加したと考えられた。すなわち、高トリグリセリド血症時に見られる血清中の総 AMD 濃度の上昇は、必ずしも薬効に寄与する非結合型(遊離型)AMD の増加を意味するものではないため、血清中の総 AMD 濃度が、薬効や副作用との関連性が乏しいことの一因であると考えられた。

高トリグリセリド血症の患者において、血清 AMD 濃度は血清トリグリセリド値と正の相関関係を示し、これには LDL/VLDL 分画へ分布する AMD が増加することに起因していた(図 4, 8)。これらの結果は、実験的に高脂血症状態にしたラットに対して AMD を投与した場合に観察された、血漿 AMD 濃度が上昇したとの報告と一致している[47, 50]。

一方で、血清 AMD 濃度と血清総コレステロール値との相関性は血清トリグリセリド値ほど高くはなかった(図 4)。この理由は、AMD がトリグリセリドを多く含む LDL/VLDL 分画へ分布しやすいこと(図 8, 9)と、スタチン系薬剤の併用から推察できる。血清トリグリセリドの大部分は LDL/VLDL 分画に由来するため、LDL/VLDL 分画に分布しやすい AMD は血清トリグリセリド値との相関性が高くなったと考えられる。AMD の C/D 比との相関性が LDL コレステロール値($r_s = 0.228$)と比較して VLDL コレステロール値($r_s = 0.354$)で高値を示したことは、AMD が LDL 分画よりもトリグリセリドを多く含む VLDL 分画に分布しやすいことを示唆しており、血清 AMD 濃度と血清トリグリセリド値の相関が高いこととも矛盾しない。一方で、血清総コレステロールには LDL/VLDL および HDL 由来のコレステロールが含まれている。トリグリセリド値と比較して、AMD と総コレステロール値との相関性が低くなった一因には、AMD の HDL 分画に分布しにくい特性(図 8, 9)が影響したと考えられる。また、スタチ

ン系薬剤の服用により血清総コレステロール値は低下するが、血清トリグリセリド値は必ずしも低下しない。スタチン系薬剤の併用患者においても血清 AMD 濃度は高トリグリセリド血症時に高値を示していたことから、血清 AMD 濃度におよぼす影響は総コレステロール値よりトリグリセリド値の方が大きいと考えられる。血清トリグリセリド値と血清総コレステロール値には相関関係があり(表 5)、両者が交絡していた可能性も考えられる。

高トリグリセリド血症時に血清 AMD 濃度が上昇する現象は、AMD で治療中の高脂血症症例でも認められた(図 6)。本症例の血清トリグリセリド値は、50–300 mg/dL の範囲内で推移しており、AMD の投与量を変化させていないにも関わらず、血清 AMD 濃度は血清トリグリセリド値に対応して大きく変化していた(図 6)。血清 AMD 濃度と AMD/DEA 比は、血清トリグリセリド値と正の相関関係を示し(図 6)、多くの患者の TDM データで見られた現象(図 4, 5)が、1症例内でも確認された。

AMD 服用患者血清における各血清タンパク分画中の AMD と DEA の分布量の分析から、AMD がトリグリセリドを多く含む LDL/VLDL 分画に分布しやすいこと、および血清トリグリセリド値の高い血清では LDL/VLDL 分画中への AMD 分布率が上昇することが確認された(図 8, 9)。このような血清トリグリセリド値の変動に伴う AMD の LDL/VLDL 分画への分布量の変化は、血清中の非結合型(遊離型)AMD の割合に影響を与える可能性がある。高脂血症ラットに対する AMD 投与の実験において、トリグリセリドを多く含むリポタンパク質分画に AMD の分布がシフトすることで血漿中の非結合型 AMD 濃度が低下し[47]、AMD の末梢組織への移行量が減少することが報告されている[49]。したがって、高トリグリセリド血症における総血清 AMD 濃度の上昇は、それに対応した非結合型 AMD 濃度の上昇を伴わないため、薬効の増強や副作用の発現と関係していない可能性がある。高トリグリセリド血症の状態では非結合型 AMD 濃度が上昇しないことは、以下に示す血清トリグリセリド値と AMD/DEA 比の関連からも説明される。

本研究では、AMD 服用患者の AMD/DEA 比と血清トリグリセリド値との間には正の相関関係が認められ(図 4, 8)、高トリグリセリド血症の状態では AMD/DEA 比の上昇、すなわち AMD から DEA への肝代謝が低下すると考えられた。このような現象は、高トリグリセリド血症時に血清 AMD 濃度が上昇しても、それに対応して非結合型 AMD 濃度が上昇しないため、肝臓での AMD 代謝が進まない

ことを示唆している。この考えは、培養肝細胞における代謝実験で、AMD の肝固有クリアランスが高脂血症血清の添加で大きく低下すること[48]とも矛盾しない。すなわち、高脂血症血清の存在下ではリポタンパク質結合型 AMD が増加し、非結合型の AMD が減少するため、AMD から DEA への代謝が低下すると考えられる(図 8c)。リポタンパク質結合型 AMD が増加することで、LDL 受容体を介した AMD の肝臓への取り込みが増加することも予想されるが[46]、リポタンパク質結合型のままでは、CYP の基質にならず代謝を受けないことも一因と考えられる。代謝に関わらない、各タンパク質分画への単純な分布のみを反映する AMD/DEA 比におよぼす血清脂質濃度の影響(*in vitro* での添加実験)において、LDL/VLDL 分画では AMD/DEA 比が血清トリグリセリド値の上昇に伴って増加したが、HDL 分画やアルブミン分画では逆に減少していた(図 9)。この現象は、AMD を服用した患者血清での結果、すなわち HDL 分画やアルブミン分画の AMD/DEA 比は血清トリグリセリド値の上昇に伴って増加することが(図 8c)、高脂血症時に AMD から DEA への代謝抑制に基づくことを支持していると考えられる。

高脂血症時の AMD 代謝低下については、高脂血症ラットにおける AMD 代謝酵素の CYP2C11 や CYP3A1/2 の発現低下や[48, 49]、高脂血症患者における AMD 代謝酵素の CYP3A 活性の低下が報告されている[59]。これらのことから、高トリグリセリド血症の状態における AMD 代謝の低下に、CYP の活性低下が関与している可能性も考えておく必要がある。

AMD/DEA 比の変動が AMD 服用患者血清と添加血清で異なっていた(図 8,9)別の要因として、AMD 服用患者血清ではコレステロールエステル転送タンパク(CETP)が関与した可能性が否定できない。CETP はアポ B 含有リポタンパク質から HDL へのトリグリセリドの転送や、HDL からアポ B 含有リポタンパク質へのコレステロールの転送を担っている[60]。アポ B 含有リポタンパク質と HDL 間での脂質交換の際に AMD の受け渡しも共に起こっている可能性は否定できず、このことが AMD 服用患者血清における AMD/DEA 比の上昇に寄与しているかもしれない。

AMD の総血清中濃度と薬効や副作用との関連が明確でないことから、血中 AMD 濃度の有効治療域を見いだすことが困難であり、AMD 治療における TDM の意義は未だ明らかでない[27, 35]。高脂血症の状態における AMD の組織分布を評価することは、AMD の TDM において、総血清

AMD 濃度の解釈に役立つと考えられる。すなわち、同じ総血清 AMD 濃度であったとしても、高脂血症状態であるか否かによって、その解釈は異なる可能性が高い。高脂血症ラットでは、AMD の心臓中濃度が増加することで AMD の電気生理学的効果 (QT 延長) が増強することが報告されている [50]。LDL 受容体ファミリーで、心臓や筋肉、脂肪細胞などに発現している VLDL 受容体は、心臓においてトリグリセリドを多く含むリポタンパク質の取り込みを担っているため [51]、AMD の標的部位である心筋細胞への AMD の取り込みに寄与していると考えられる。

本研究において、AMD 服用患者の NT-proBNP 値が高トリグリセリド血症の状態では低い傾向にあったことは、高トリグリセリド血症の状態において心房細動がより良くコントロールされていた可能性を示唆している。この結果は、高トリグリセリド血症の状態において、VLDL 受容体を介した AMD の心臓への取り込みが増加することとの関連性を示唆しているのかもしれない。血清脂質の変動による心臓中 AMD 濃度の変化がどの程度の時間で生じるかは不明であるものの、NT-proBNP の半減期 (69.6 ± 10.8 分) を考慮すると [61]、高脂血症によって AMD の薬効が増強した場合、NT-proBNP 値はその影響を比較的早く反映するものと思われる。さらに、高脂血症を併発することの多い肥満は、AMD 長期服用患者における間質性肺炎のリスク因子であることが報告されており [62]、リポタンパク質結合型の AMD の肺組織への分布や蓄積が関係している可能性も考えられる。本研究結果を含めて過去の論文報告を考察することは、高トリグリセリド血症の状態における AMD のリポタンパク質結合型の増加と薬効や副作用の関係について、さらなる調査の必要性を示している。

本研究における限界として 5 つのことが挙げられる。1 つめは、高脂血症状態における AMD および DEA の非結合型の割合を直接測定できていない点が挙げられる。タンパク結合率が高い AMD および DEA の非結合型濃度は非常に低いために [63]、LC-MS/MS を駆使してもそれぞれを測定できなかったことである。今後は、検体前処理法の改善も含めて、仮説の検証のため、AMD および DEA の高感度分析法の開発が期待される。

2 つめには、調査対象とした AMD 服用患者 1992 名のうち、約 6% にあたる 116 名のみを解析対象とした点が挙げられる。解析対象となった 116 名は、何らかの理由でトリグリセリド値や総コレステロール値の測定が必要であった患者であると推察される。したがって、そのような患者における AMD

の体内動態の特性が結果に反映された可能性がある。この要因を除外するには、AMD 服用患者のトリグリセリド値や総コレステロール値を全例で測定し解析する必要があると考えられる。

3 つめには、AMD および DEA の血清中濃度と血清脂質との関連調査において、解析に用いたデータ数が患者によって異なる点が挙げられる。特に、図 6 で示した患者は採血点が多く(74 採血点)、解析データ全体の約 19%を占めていたことから、解析結果に本患者の特性が反映された可能性がある。この影響を除外するために、本患者データを除いた 324 採血点で再解析した結果、AMD や DEA の血清中濃度と血清脂質との関連は 398 採血点で解析した結果と同様であった。

4 つめには、AMD の TDM のための採血タイミングが患者によって異なる点が挙げられる。AMD の消失半減期が非常に長い(14-107 日)ことから[37, 38]、AMD 長期服用患者における TDM のための採血は、AMD 服用前に限定しなくて良いとされている[27]。一方で、高脂肪食摂取後に AMD を服用した場合は、AMD の吸収が良くなり、血中 AMD 濃度が高値を示すことが報告されている[64]。この血中濃度の増加には、カイロミクロンへの AMD 分布の影響が推察される[47, 65]。本研究において、高トリグリセリド血症時に血清 AMD 濃度が高値を示したことの要因として、食事の影響があった可能性が考えられる。したがって、今後は、採血タイミングを統一した上で、血清トリグリセリド値と血清 AMD 濃度との関連を調査する必要がある。

5 つめには、LDL 分画と VLDL 分画を分離できていない点が挙げられる。本研究において、リポタンパク質分画の分離に用いた LDL/VLDL and HDL Purification Kits では、LDL 分画と VLDL 分画を分離することができなかった。AMD の分布や体内動態におよぼす LDL や VLDL の影響を明確にするには、これらの分画を分離したうえで評価することが必要と考えられる。

6. 結語

本研究において、血清 AMD 濃度は高トリグリセリド血症の状態の上昇することが明らかとなった。この上昇には AMD の LDL/VLDL 分画への分布量の増加と、肝臓における AMD 代謝の低下が関連していると考えられる。高トリグリセリド血症の状態におけるリポタンパク質結合型 AMD の増加によって、AMD の標的組織への移行量が変化し、その結果、AMD の効果の変動する可能性がある。本研究結果は、血清トリグリセリド値の変動に伴う AMD の薬物動態および薬力学の変化に関する新しい知見である。

表 1. 患者背景

	全体	トリグリセリド正常	トリグリセリド高値
患者数	116	91	50
性別(男/女)	81/35	61/30	38/12
年齢(歳)*	62 ± 12	63 ± 12	60 ± 13
体重(kg)*	60 ± 13	58 ± 12	65 ± 14
BMI(kg/m ²)*	22.8 ± 3.5	22.2 ± 2.9	23.9 ± 3.9
診断			
上室性不整脈(AF/AT/AFL)	53(48/4/1)	41(37/4/0)	22(19/2/1)
心室性不整脈(VF/VT/PVC)	63(3/51/9)	50(2/42/6)	28(2/21/5)
脂質低下薬の併用患者数			
スタチン系薬	51	36	26
イコサペント酸エチル	4	4	1
エゼチミブ	2	1	1
フィブラート系薬	0	0	0
全採血点	398	241	157
患者一人あたりの採血点†	2(1-74)	1(1-52)	1(1-22)
肝機能・腎機能			
AST(U/L)*	27 ± 20	29 ± 24	23 ± 9
ALT(U/L)*	24 ± 20	26 ± 25	22 ± 9
CCr(mL/min)*	67 ± 30	63 ± 31	74 ± 27
血清脂質			
トリグリセリド(mg/dL)*	153 ± 127	97 ± 29	239 ± 164
総コレステロール(mg/dL)*	195 ± 39	185 ± 39	210 ± 35
血清アルブミン(g/dL)*	4.1 ± 0.4	4.0 ± 0.5	4.2 ± 0.3
アミオダロン投与量(mg/kg)*	2.2 ± 1.0	2.3 ± 1.0	2.0 ± 0.9
投与期間(日)†	691(4-8051)	779(10-8051)	499(4-4486)
血清 AMD 濃度(ng/mL)†	701(79-2406)	631(79-2406)	827(203-2244)
血清 DEA 濃度(ng/mL)†	588(106-1783)	585(106-1565)	601(163-1783)
AMD/DEA 比*	1.30 ± 0.42	1.15 ± 0.32	1.52 ± 0.45

* 平均値±標準偏差

† 中央値(範囲)

BMI: ボディマス指数, AF: 心房細動, AT: 心房頻拍, AFL: 心房粗動, VF: 心室細動, VT: 心室頻拍, PVC: 心室期外収縮, AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, CCr: クレアチニンクリアランス, AMD: アミオダロン, DEA: デスエチルアミオダロン

表 2. 患者血清から分離したリポタンパク質およびアルブミン分画の評価

血清	分画	ALB (g/dL)	TG (mg/dL)	LDL-CHO (mg/dL)	HDL-CHO (mg/dL)	ApoA-1 (mg/dL)	ApoB (mg/dL)
1	LDL/VLDL	0.2	31	94	9	18	64
	HDL	0.1	7	3	43	121	<3
	ALB	4.0	7	1	8	22	<3
2	LDL/VLDL	0.3	119	157	7	15	111
	HDL	<0.1	8	3	35	120	<3
	ALB	3.6	5	1	7	12	3
3	LDL/VLDL	0.2	71	88	8	16	65
	HDL	0.1	6	2	37	108	<3
	ALB	3.5	4	1	8	12	<3
4	LDL/VLDL	0.3	37	96	10	17	66
	HDL	0.1	5	4	49	117	<3
	ALB	4.1	4	1	12	29	<3
5	LDL/VLDL	0.3	158	95	6	11	79
	HDL	0.1	10	2	32	100	<3
	ALB	3.9	5	1	10	25	<3
6	LDL/VLDL	0.2	50	111	6	9	82
	HDL	0.1	8	4	54	125	<3
	ALB	3.9	4	1	12	28	<3

ALB: アルブミン, TG: トリグリセリド, CHO: コレステロール, ApoA-1: アポリポタンパク A-1, ApoB.: アポリポタンパク B, VLDL: 超低密度リポタンパク質, LDL: 低密度リポタンパク質, HDL: 高密度リポタンパク質

表 3. 液体クロマトグラフィーの溶出条件

時間 (min)	流速 (mL/min)	移動相溶媒 A* (%)	移動相溶媒 B** (%)
0	0.2	90	10
6.0	0.2	10	90
6.1	0.4	10	90
8.0	0.4	10	90
10.0	0.4	90	10

*移動相溶媒 A: 0.1%ギ酸水溶液, **移動相溶媒 B: アセトニトリル

表 4. 質量分析計の条件

	分子イオン (m/z)	プロダクトイオン (m/z)	DP (V)	EP (V)	CE (V)	CXP (V)
アミオダロン	645.9	58.2	86	9.5	87	4
アミオダロン-d4	649.9	58.2	91	9.5	95	4
デスエチルアミオダロン	617.9	72.2	97	9.5	50	4
デスエチルアミオダロン-d4	621.9	76.2	101	9.5	51	4

DP, declustering potential; EP, entrance potential; CE, collision energy; CXP, collision cell exit potential.

表 5. 各検査項目の相関

	トリグリセリド	総コレステロール	LDL コレステロール	HDL コレステロール	アルブミン	BMI
トリグリセリド	1	$r_s = 0.376$ $P < 0.001$	$r_s = 0.366$ $P < 0.001$	$r_s = -0.313$ $P < 0.001$	$r_s = 0.272$ $P < 0.001$	$r_s = 0.353$ $P < 0.001$
総コレステロール		1	$r_s = 0.868$ $P < 0.001$	$r_s = 0.294$ $P < 0.001$	$r_s = 0.369$ $P < 0.001$	$r_s = 0.374$ $P < 0.001$
LDL コレステロール			1	$r_s = 0.056$ $P = 0.331$	$r_s = 0.458$ $P < 0.001$	$r_s = 0.381$ $P < 0.001$
HDL コレステロール				1	$r_s = 0.109$ $P = 0.037$	$r_s = -0.087$ $P = 0.097$
アルブミン					1	$r_s = 0.404$ $P < 0.001$
BMI						1

r_s : スピアマンの順位相関係数, LDL: 低密度リポタンパク質, HDL: 高密度リポタンパク質, BMI: ボディマス指数

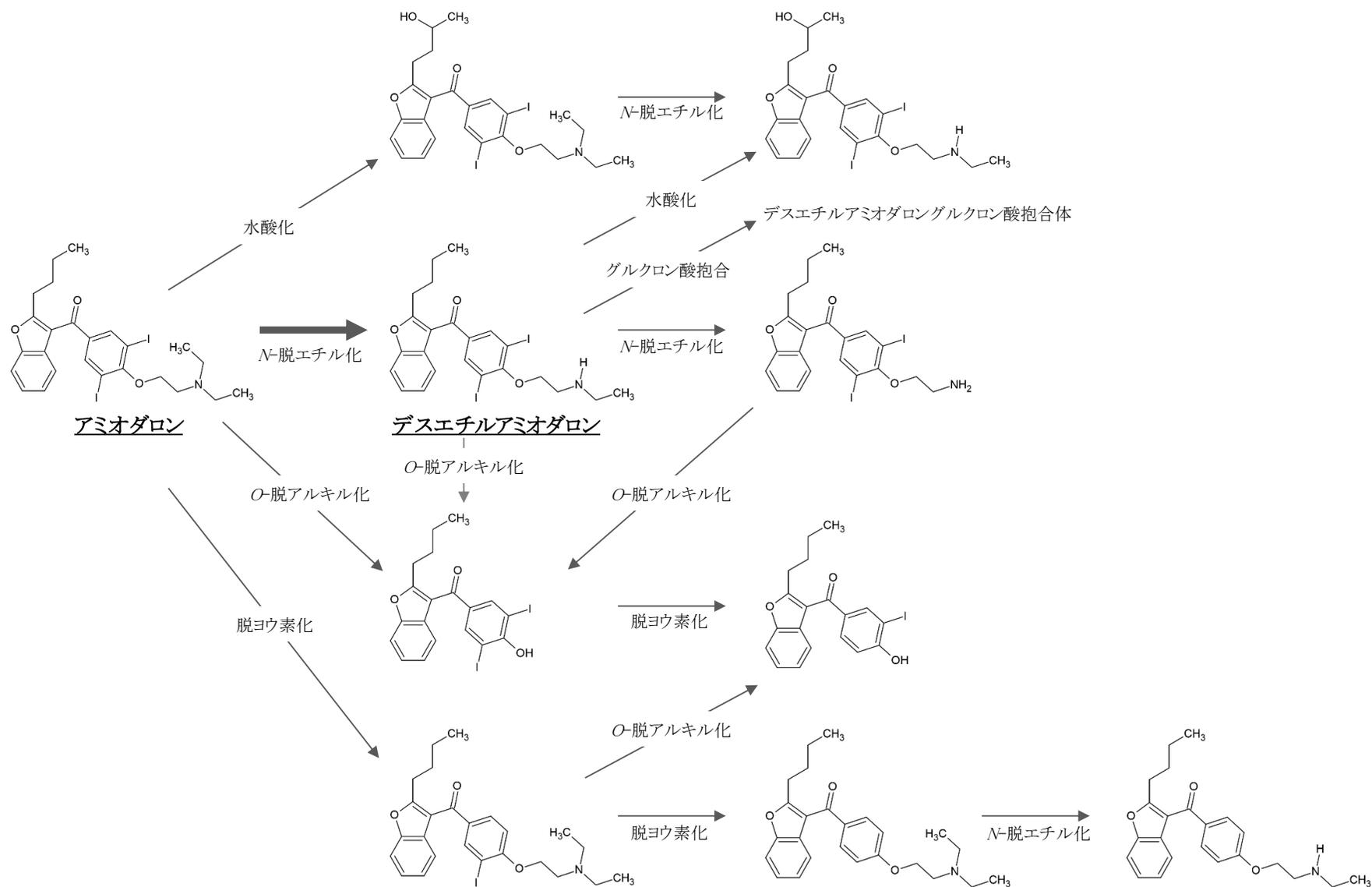
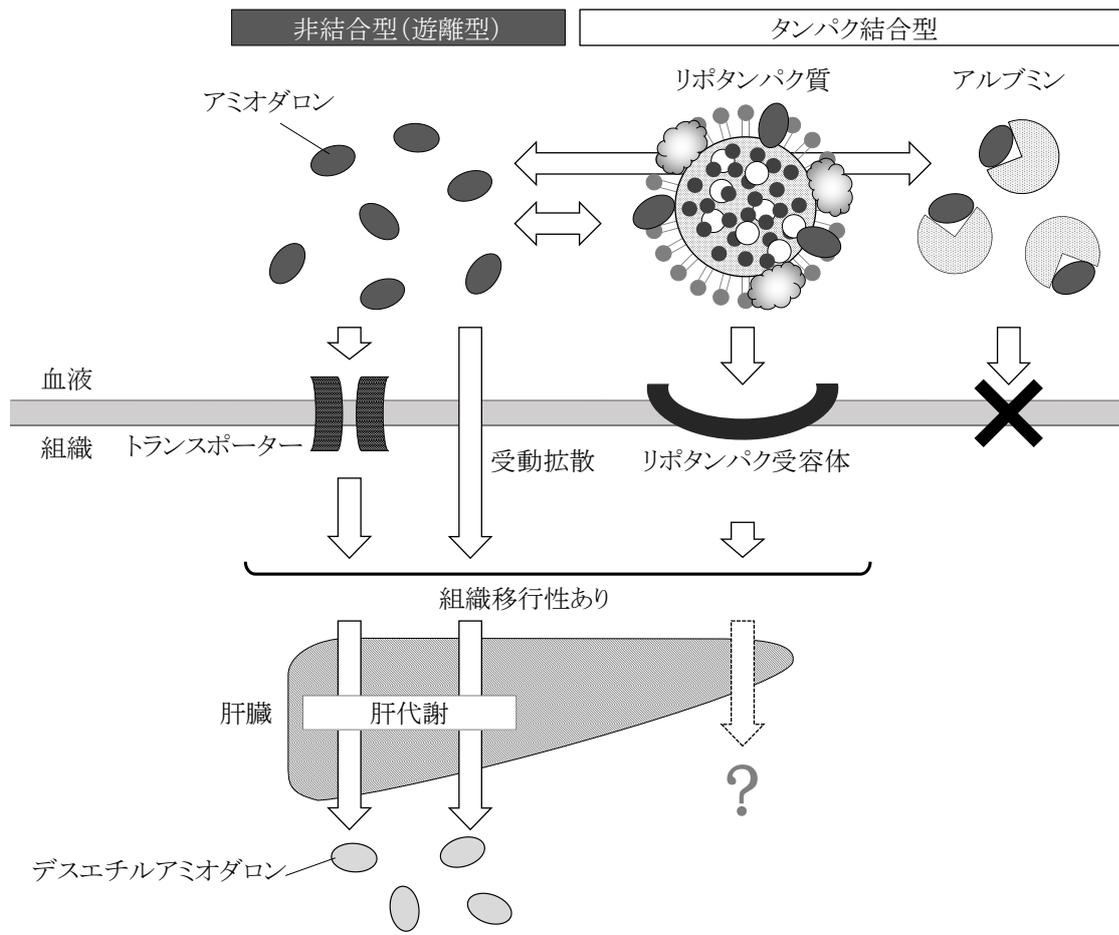


図 1. アミオダロンの推定代謝経路



Yamamoto H et al. *Sci Rep* 2017 7(1):633.より引用、一部改変

図 2. リポタンパク質を考慮したアミオダロンの体内動態

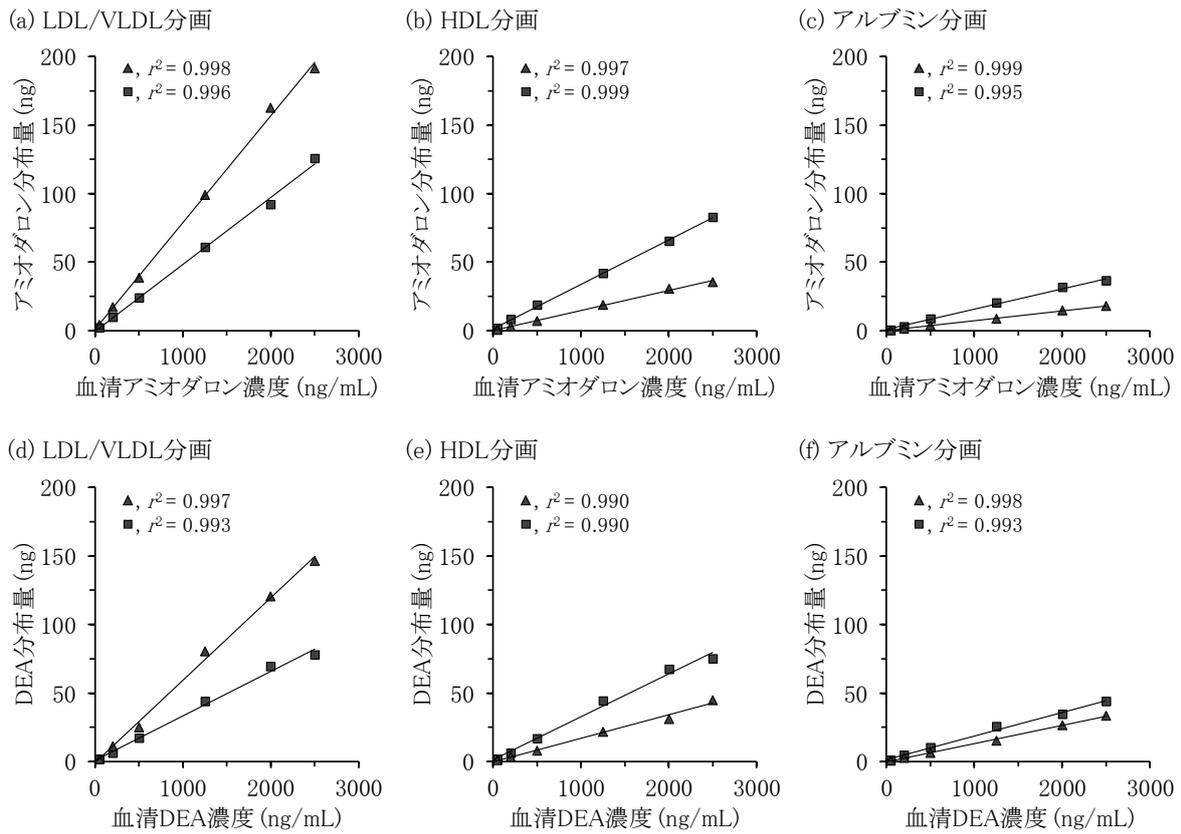


図 3. アミオダロンおよび DEA の血清中濃度と各分画中分布量の関係

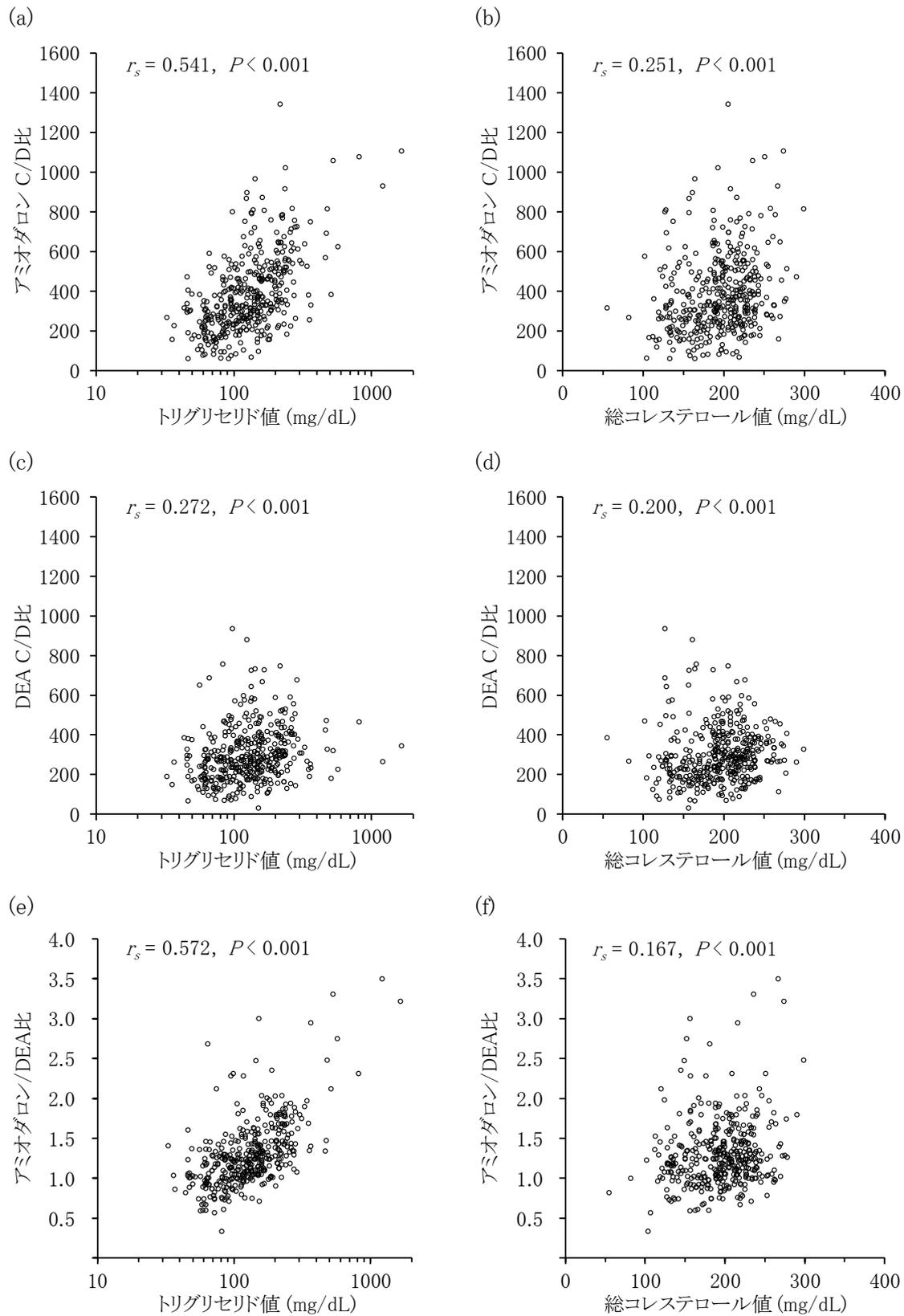


図 4. アミオダロンおよび DEA の血清中濃度と血清脂質の相関

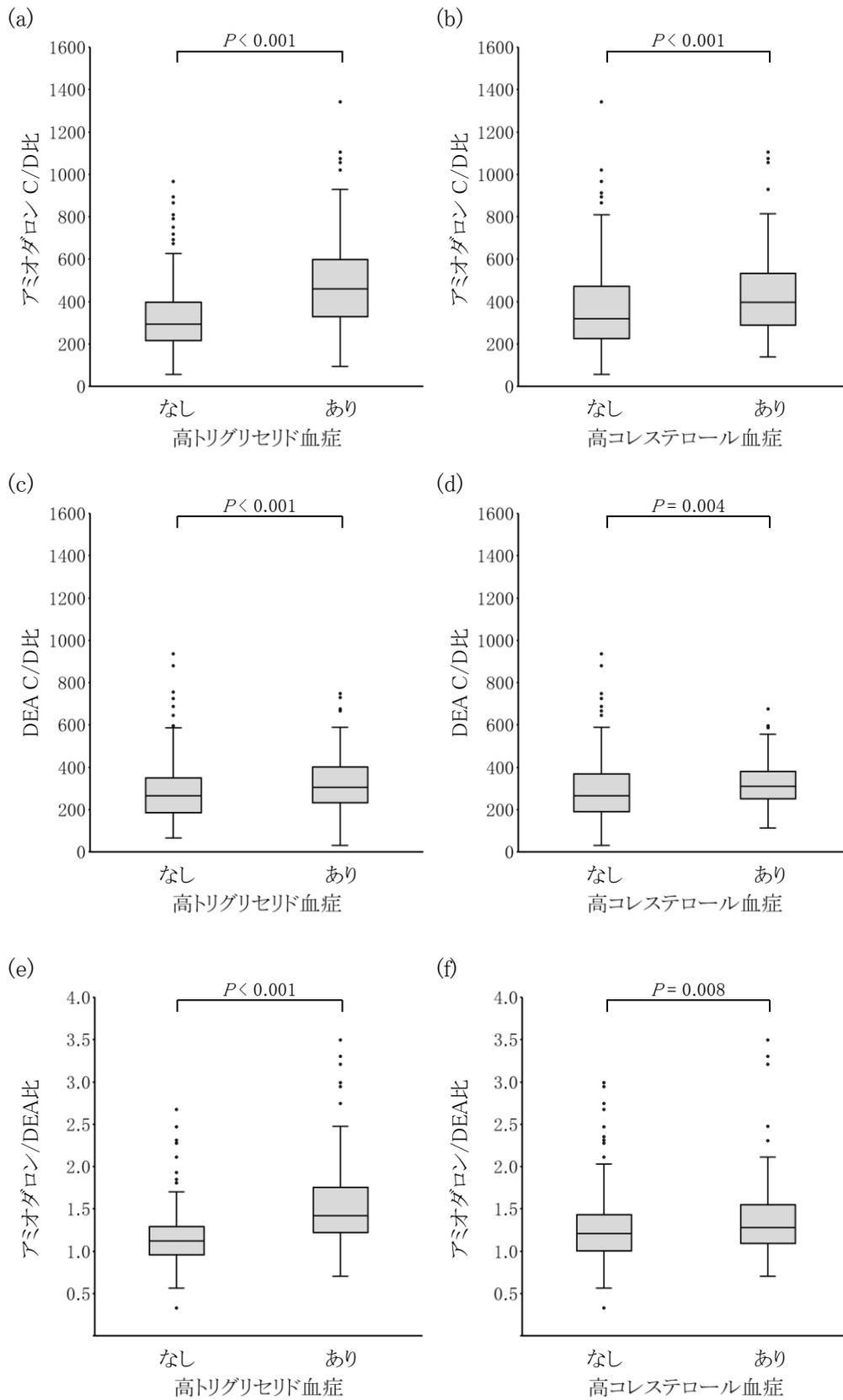


図 5.アミオダロンおよび DEA の血清中濃度に高脂血症がおよぼす影響

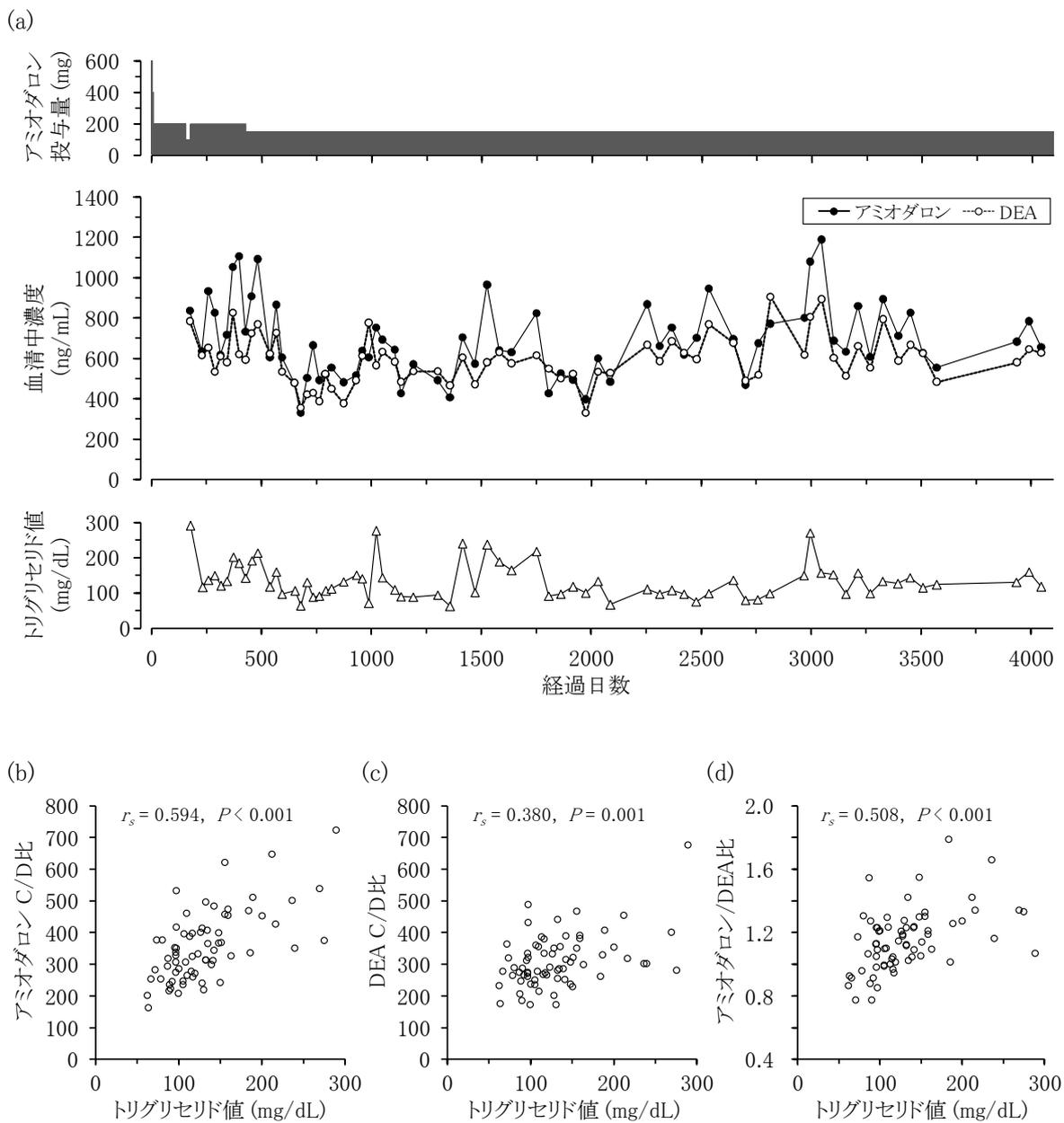


図 6. アミオダロンおよび DEA の血清中濃度と血清脂質の推移

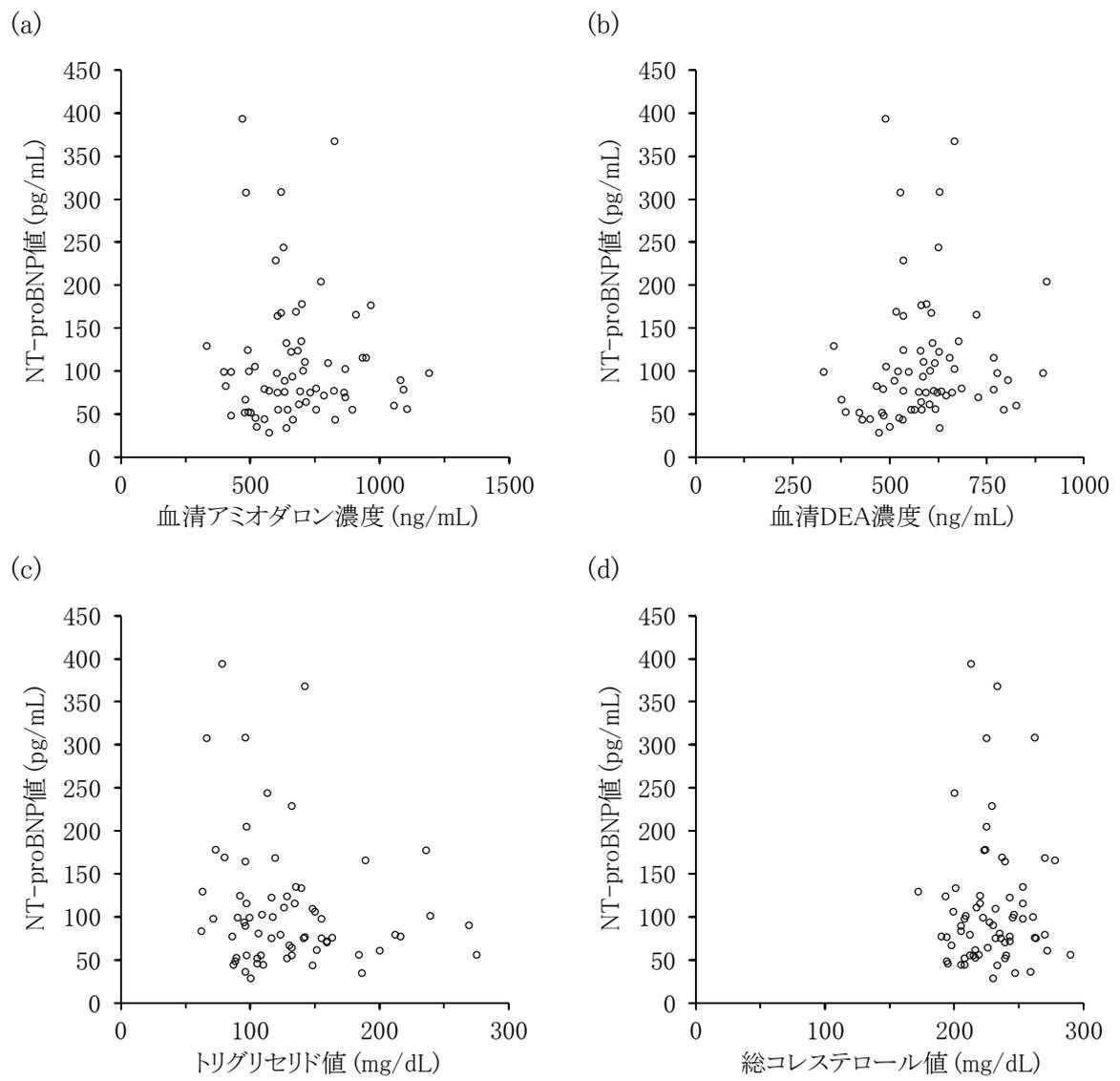


図 7. NT-proBNP と血清中薬物濃度および血清脂質の関係

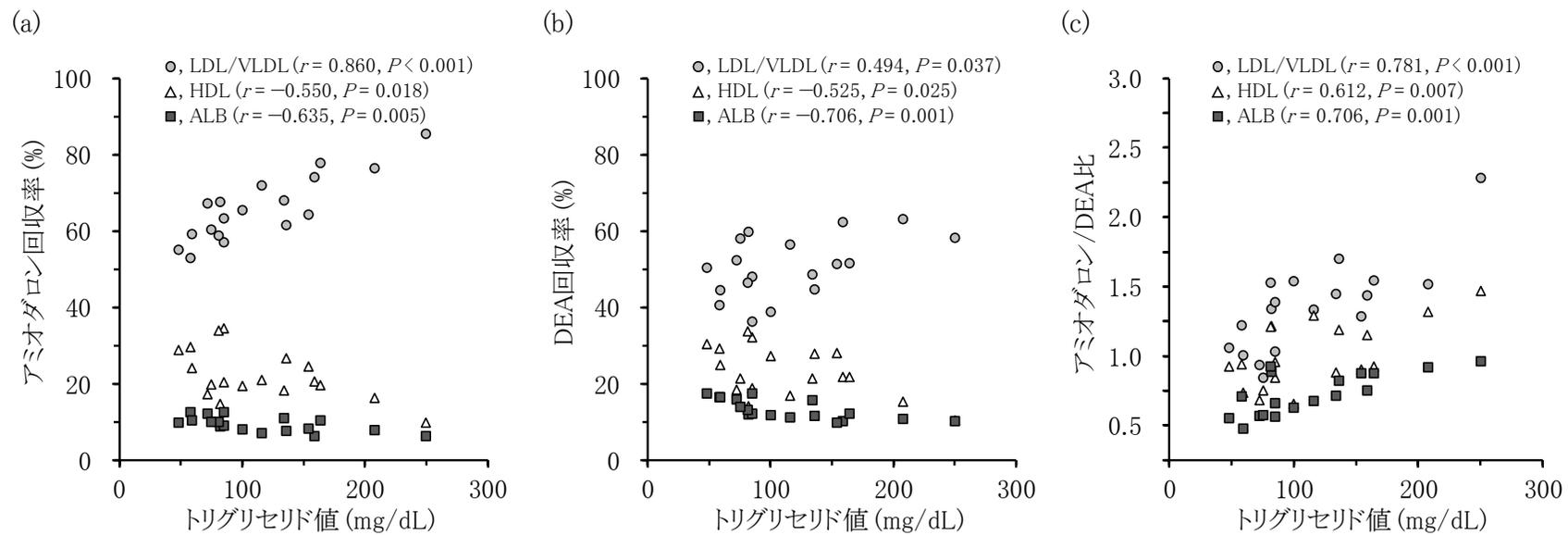


図 8. アミオダロン服用患者におけるアミオダロンおよび DEA 分布と血清トリグリセリドの関係

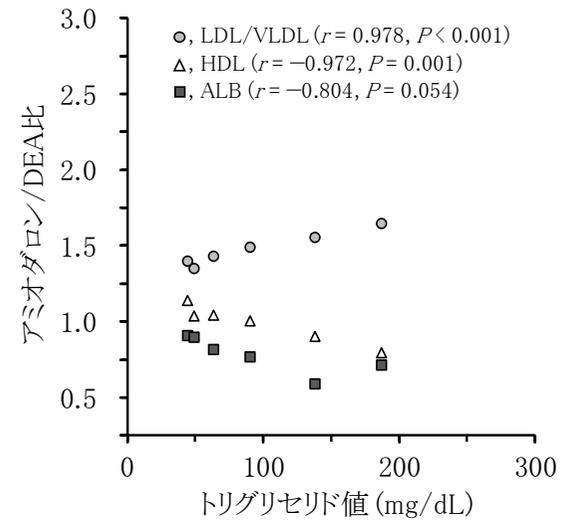
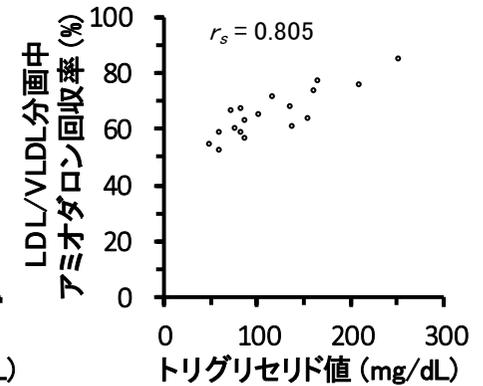
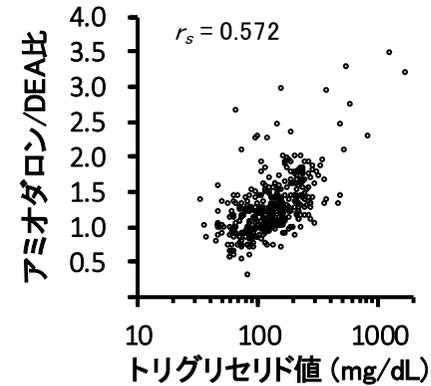
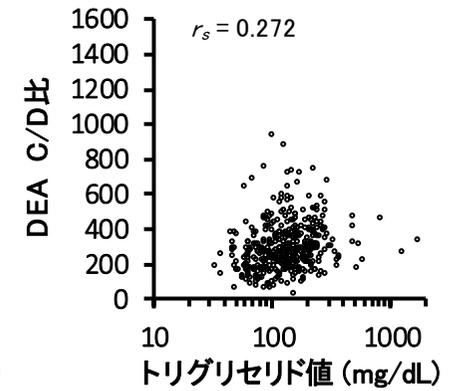
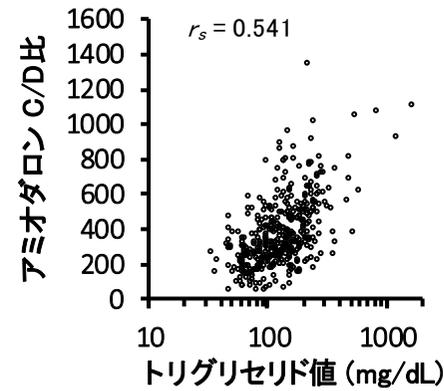
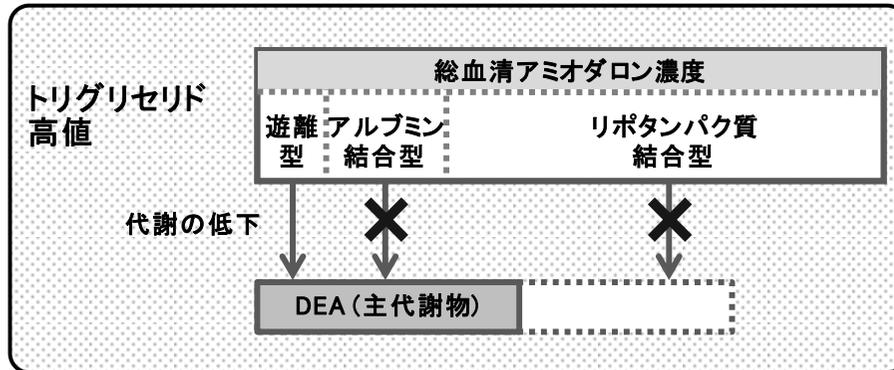
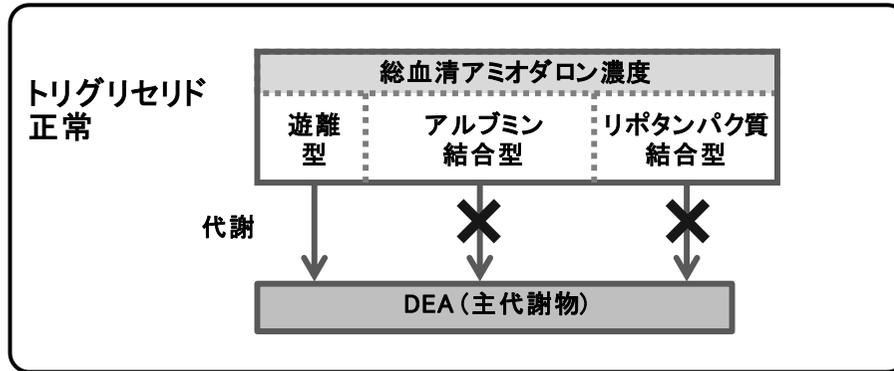


図 9. *In vitro* におけるアミオダロンおよび DEA 分布と血清トリグリセリドの関係

7. 要約図



DEA: デスエチルアミオダロン, C/D比: 血清中濃度/投与量/体重, LDL: 低密度リポタンパク質, VLDL: 超低密度リポタンパク質, 回収率: 分画中分布量/血清中濃度

血清アミオダロン濃度は血清トリグリセリド値と正の相関関係があり、高トリグリセリド血症の患者で上昇する。この上昇には、高脂血症の状態におけるリポタンパク質結合型アミオダロンの増加とアミオダロン代謝の低下が関連していると考えられる。

8. 参考文献

1. サノフィ株式会社, アンカロン®錠インタビューフォーム 第13版 (2022)
2. Rosenbaum MB, Chiale PA, Ryba D, Elizari MV. Control of tachyarrhythmias associated with Wolff-Parkinson-White syndrome by amiodarone hydrochloride. *Am J Cardiol.* 1974;34:215–223.
3. Singh BN, Vaughan Williams EM. The effect of amiodarone, a new anti-anginal drug, on cardiac muscle. *Br J Pharmacol.* 1970;39:657–667.
4. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, Przybylski J, Levi RJ, Lazzari JO, Elizari MV. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol.* 1976;38:934–944.
5. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res.* 1997;35:13–29.
6. Mujović N, Dobrev D, Marinković M, Russo V, Potpara TS. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacol Res.* 2020;151:104521.
7. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Curtis LH, Kramer JM, Swann J, Honig P, Califf RM. Outpatient prescribing of antiarrhythmic drugs from 1995 to 2000. *Am J Cardiol.* 2003;91:91–94.
8. Allen LaPointe NM, Dai D, Thomas L, Piccini JP, Peterson ED, Al-Khatib SM. Antiarrhythmic drug use in patients <65 years with atrial fibrillation and without structural heart disease. *Am J Cardiol.* 2015;115:316–322.
9. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN,

- Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138:e272–e391.
10. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, Estes NAM 3rd, Field ME, Goldberger ZD, Hammill SC, Indik JH, Lindsay BD, Olshansky B, Russo AM, Shen W, Tracy CM, Al-Khatib SM. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2016;133:e506–e574.
 11. Sager PT, Follmer C, Uppal P, Pruitt C, Godfrey R. The effects of beta-adrenergic stimulation on the frequency-dependent electrophysiologic actions of amiodarone and sotalolol in humans. *Circulation*. 1994;90:1811–1819.
 12. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125:381–389.
 13. Singh BN, Venkatesh N, Nademanee K, Josephson MA, Kannan R. The historical development, cellular electrophysiology and pharmacology of amiodarone. *Prog Cardiovasc Dis*. 1989;31:249–280.
 14. Kodama I, Suzuki R, Kamiya K, Iwata H, Toyama J. Effects of long-term oral administration of amiodarone on the electromechanical performance of rabbit ventricular muscle. *Br J Pharmacol*. 1992;107:502–509.
 15. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Amiodarone: ionic and cellular mechanisms of action of the most promising class III agent. *Am J Cardiol*. 1999;84:20R–28R.

16. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, van Gelder I, Gorenek B, Kaski JC, Kjeldsen K, Lip GYH, Merkely B, Okumura K, Piccini JP, Potpara T, Poulsen BK, Saba M, Savelieva I, Tamargo JL, Wolpert C, ESC Scientific Document Group. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018;20:731–732an.
17. Hariman RJ, Gomes JA, Kang PS, El-Sherif N. Effects of intravenous amiodarone in patients with inducible repetitive ventricular responses and ventricular tachycardia. *Am Heart J*. 1984;107:1109–1117.
18. Ikeda N, Nademanee K, Kannan R, Singh BN. Electrophysiologic effects of amiodarone: experimental and clinical observation relative to serum and tissue drug concentrations. *Am Heart J*. 1984;108:890–898.
19. Wellens HJ, Brugada P, Abdollah H, Dassen WR. A comparison of the electrophysiologic effects of intravenous and oral amiodarone in the same patient. *Circulation*. 1984;69:120–124.
20. Morady F, DiCarlo LA Jr, Krol RB, Baerman JM, de Buitelir M. Acute and chronic effects of amiodarone on ventricular refractoriness, intraventricular conduction and ventricular tachycardia induction. *J Am Coll Cardio*. 1986;7:148–157.
21. Bosch RF, Li GR, Gaspo R, Nattel S. Electrophysiologic effects of chronic amiodarone therapy and hypothyroidism, alone and in combination, on guinea pig ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289:156–165.

22. Finerman WB Jr, Hamer A, Peter T, Weiss D, Mandel WJ. Electrophysiologic effects of chronic amiodarone therapy in patients with ventricular arrhythmias. *Am Heart J*. 1982;104:987–996.
23. Nademanee K, Hendrickson J, Kannan R, Singh BN. Antiarrhythmic efficacy and electrophysiologic actions of amiodarone in patients with life-threatening ventricular arrhythmias: potent suppression of spontaneously occurring tachyarrhythmias versus inconsistent abolition of induced ventricular tachycardia. *Am Heart J*. 1982;103:950–959.
24. Stelfox HT, Ahmed SB, Fiskio J, Bates DW. Monitoring amiodarone's toxicities: recommendations, evidence, and clinical practice. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:110–122.
25. Moore BM, Cordina RL, McGuire MA, Celermajer DS. Adverse effects of amiodarone therapy in adults with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2018;13:944–951.
26. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, Giollo A, Wild JM, Waterton JC, Buch M, Linton K, Bruce IN, Leonard C, Bianchi S, Chaudhuri N. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2018;7:356.
27. Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, Doki K, Echizen H, Hagiwara N, Hasegawa J, Hayashi H, Hirao K, Ichida F, Ikeda T, Maeda Y, Matsumoto N, Sakaeda T, Shimizu W, Sugawara M, Totsuka K, Tsuchishita Y, Ueno K, Watanabe E, Hashiguchi M, Hirata S, Kasai H, Matsumoto Y, Nogami A, Sekiguchi Y, Shinohara T, Sugiyama A, Sumitomo N, Suzuki A, Takahashi N, Yukawa E, Homma M, Horie M, Inoue H, Ito H, Miura T, Ohe T, Shinozaki K, Tanaka K; Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring Joint Working Group. Guidelines for therapeutic drug monitoring of cardiovascular drugs clinical use of blood drug concentration monitoring (JCS 2015) — digest version. *Circ J*. 2017;81:581–612.
28. Andreasen F, Agerbaek H, Bjerregaard P, Gøtzsche H. Pharmacokinetics of amiodarone after

intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;19:293–299.

29. Haffajee CI, Love JC, Alpert JS, Asdourian GK, Sloan KC. Efficacy and safety of long-term amiodarone in treatment of cardiac arrhythmias: dosage experience. *Am Heart J.* 1983;106:935–943.
30. Greenberg ML, Lerman BB, Shipe JR, Kaiser DL, DiMarco JP. Relation between amiodarone and desethylamiodarone plasma concentrations and electrophysiologic effects, efficacy and toxicity. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9:1148–1155.
31. Rotmensch HH, Belhassen B, Swanson BN, Shoshani D, Spielman SR, Greenspon AJ, Greenspan AM, Vlasses PH, Horowitz LN. Steady-state serum amiodarone concentrations: relationships with antiarrhythmic efficacy and toxicity. *Ann Intern Med.* 1984;101:462–469.
32. Haffajee CI, Love JC, Canada AT, Lesko LJ, Asdourian G, Alpert JS. Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias. *Circulation.* 1983;67:1347–1355.
33. Stäubli M, Bircher J, Galeazzi RL, Remund H, Studer H. Serum concentrations of amiodarone during long term therapy. Relation to dose, efficacy and toxicity. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;24:485–494.
34. Yamada Y, Shiga T, Matsuda N, Hagiwara N, Kasanuki H. Incidence and predictors of pulmonary toxicity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone. *Circ J.* 2007;71:1610–1616.
35. Jürgens G, Graudal NA, Kampmann JP. Therapeutic drug monitoring of antiarrhythmic drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:647–663.
36. Roden DM. Mechanisms underlying variability in response to drug therapy: implications for

- amiodarone use. *Am J Cardiol.* 1999;84:29R–36R.
37. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, Storey GC. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J.* 1983;106:840–847.
 38. Latini R, Tognoni G, Kates RE. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin Pharmacokinet.* 1984;9:136–156.
 39. Riccardi K, Cawley S, Yates PD, Chang C, Funk C, Niosi M, Lin J, Di L. Plasma Protein Binding of Challenging Compounds. *J Pharm Sci.* 2015;104:2627–2636.
 40. Adams PC, Holt DW, Storey GC, Morley AR, Callaghan J, Campbell RW. Amiodarone and its desethyl metabolite: tissue distribution and morphologic changes during long-term therapy. *Circulation* 1985;72:1064–1075.
 41. Ohyama K, Nakajima M, Nakamura S, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T. A significant role of human cytochrome P450 2C8 in amiodarone N-deethylation: an approach to predict the contribution with relative activity factor. *Drug Metab Dispos.* 2000;28:1303–1310.
 42. Soyama A, Hanioka N, Saito Y, Murayama N, Ando M, Ozawa S, Sawada J. Amiodarone N-deethylation by CYP2C8 and its variants, CYP2C8*3 and CYP2C8 P404A. *Pharmacol Toxicol.* 2002;91:174–178.
 43. Lalloz MR, Byfield PG, Greenwood RM, Himsworth RL. Binding of amiodarone by serum proteins and the effects of drugs, hormones and other interacting ligands. *J Pharm Pharmacol.* 1984;36:366–372.
 44. Wasan KM, Brocks DR, Lee SD, Sachs-Barrable K, Thornton SJ. Impact of lipoproteins on the

biological activity and disposition of hydrophobic drugs: implications for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7:84–99.

45. Shayeganpour A, Lee SD, Wasan KM, Brocks DR. The influence of hyperlipoproteinemia on in vitro distribution of amiodarone and desethylamiodarone in human and rat plasma. *Pharm Res.* 2007;24:672–678.
46. Yamamoto H, Takada T, Yamanashi Y, Ogura M, Masuo Y, Harada-Shiba M, Suzuki H. VLDL/LDL acts as a drug carrier and regulates the transport and metabolism of drugs in the body. *Sci Rep.* 2017;7:633.
47. Shayeganpour A, Jun AS, Brocks DR. Pharmacokinetics of amiodarone in hyperlipidemic and simulated high fat-meal rat models. *Biopharm Drug Dispos.* 2005;26:249–257.
48. Brocks DR, Hamdy DA, Ben-Eltriki M, Patel JP, El-Kadi AO. Effect of rat serum lipoproteins on mRNA levels and amiodarone metabolism by cultured primary rat hepatocytes. *J Pharm Sci.* 2013;102:262–270.
49. Shayeganpour A, Korashy H, Patel JP, El-Kadi AOS, Brocks DR. The impact of experimental hyperlipidemia on the distribution and metabolism of amiodarone in rat. *Int J Pharm.* 2008;361:78–86.
50. Hamdy DA, Brocks DR. Experimental hyperlipidemia causes an increase in the electrocardiographic changes associated with amiodarone. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;53:1–8.
51. Chung NS, Wasan KM. Potential role of the low-density lipoprotein receptor family as mediators of cellular drug uptake. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56:1315–1334.

52. Kaabia Z, Poirier J, Moughaizel M, Aguesse A, Billon-Crossouard S, Fall F, Durand M, Dagher E, Krempf M, Croyal M. Plasma lipidomic analysis reveals strong similarities between lipid fingerprints in human, hamster and mouse compared to other animal species. *Sci Rep.* 2018;8:15893.
53. Pollak PT, Bouillon T, Shafer SL. Population pharmacokinetics of long-term oral amiodarone therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67:642–652.
54. Hata Y, Mabuchi H, Saito Y, Itakura H, Egusa G, Ito H, Teramoto T, Tsushima M, Tada N, Oikawa S, Yamada N, Yamashita S, Sakuma N, Sasaki J; Working Committee on JAS Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemias. Report of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and treatment of hyperlipidemia in Japanese adults. *J Atheroscler Thromb.* 2002;9:1–27.
55. Araki R, Yukawa E, Nakashima MN, Fukuchi H, Sasaki H, Yano K, Nakashima M. Population pharmacokinetic investigation for optimization of amiodarone therapy in Japanese patients. *Ther Drug Monit.* 2011;33:750–756.
56. Shin DI, Jaekel K, Schley P, Sause A, Müller M, Fueth R, Scheffold T, Guelker H, Horlitz M. Plasma levels of NT-pro-BNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion. *Z Kardiol.* 2005;94:795–800.
57. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, DeFilippi C, Gottdiener JS, Kronmal RA. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the cardiovascular health study. *Circulation.* 2009;120:1768–1774.
58. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document

- Group. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
59. Willrich MA, Rodrigues AC, Cerda A, Genvigir FD, Arazi SS, Dorea EL, Bernik MM, Bertolami MC, Faludi A, Largura A, Baudhuin LM, Bryant SC, Hirata MH, Hirata RD. Effects of atorvastatin on CYP3A4 and CYP3A5 mRNA expression in mononuclear cells and CYP3A activity in hypercholesterolemic patients. *Clin Chim Acta*. 2013;421:157–163.
60. Zhu L, An J, Chinnarasu S, Luu T, Pettway YD, Fahey K, Litts B, Kim HH, Flynn CR, Linton MF, Stafford JM. Expressing the Human Cholesteryl Ester Transfer Protein Minigene Improves Diet-Induced Fatty Liver and Insulin Resistance in Female Mice. *Front Physiol*. 2022;12:799096.
61. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension*. 2000;36:355–359.
62. Koike H, Fujino T, Koike M, Shinohara M, Kitahara K, Kinoshita T, Yuzawa H, Suzuki T, Sato H, Fukunaga S, Kobayashi K, Ikeda T. Obesity is associated with the development of interstitial pneumonia under long-term administration of amiodarone in refractory atrial fibrillation patients. *Int Heart J*. 2016;57:30–34.
63. Chen Y, Mao J, Hop CE. Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict drug-drug interactions involving inhibitory metabolite: a case study of amiodarone. *Drug Metab Dispos*. 2015;43:182–189.
64. Meng X, Mojaverian P, Doedée M, Lin E, Weinryb I, Chiang ST, Kowey PR. Bioavailability of amiodarone tablets administered with and without food in healthy subjects. *Am J Cardiol*.

2001;87:432–435.

65. Mero N, Syväne M, Eliasson B, Smith U, Taskinen MR. Postprandial elevation of ApoB-48-containing triglyceride-rich particles and retinyl esters in normolipemic males who smoke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:2096–2102.

9. 謝辞

本研究の遂行にあたり、長い間ご指導ご鞭撻を賜りました筑波大学大学院 人間総合科学研究科 臨床薬剤学 本間真人教授に心から御礼申し上げます。本研究を行うにあたり、的確なご助言とともに実験指導を賜りました臨床薬剤学 土岐浩介准教授に心から御礼申し上げます。本研究に際し、ご協力いただいた循環器内科学 家田真樹教授、青沼和隆教授、河野了講師に心から感謝申し上げます。本研究を行うにあたり、様々なご支援、ご協力、有益なご討論を頂きました臨床薬剤学研究グループの鈴木嘉治博士、向祐志博士、嶋田沙織博士ならびに筑波大学附属病院 薬剤部の諸先生方に深く感謝申し上げます。

最後に、本研究を支えてくださった全ての方々に深く感謝申し上げます。