

学位論文要旨

氏名 前田 実花



論文題目

Hepatic Adaptation to Therapeutic Doses of Acetaminophen:

An Exploratory Study in Healthy Individuals

(治療用量アセトアミノフェン投与時にみられる肝アダプテーション：
健康成人を対象とした探索的研究)

指導教授承認印

熊谷雄治



Hepatic Adaptation to Therapeutic Doses of Acetaminophen:
An Exploratory Study in Healthy Individuals
(治療用量アセトアミノフェン投与時にみられる肝アダプテーション：
健康成人を対象とした探索的研究)

氏名 前田 実花

【背景・目的】

アセトアミノフェン (acetaminophen, paracetamol, N-acetyl-p-aminophenol; APAP) は、解熱鎮痛を目的に広く使用されている。APAP は中毒性 (用量依存性) 薬物誘発性肝障害を引き起こす薬剤としてよく知られている。急性肝障害の原因は、英国では 57%、米国では 39%が APAP によるとされており、APAP 誘発性肝障害の発症の予測とコントロールは重要な課題となっている。

最近の研究により、治療量の APAP を繰り返し投与したとき、無症候性かつ self-limiting な ALT 値の一過性の上昇をみる例があることが報告されている。このような ALT 値の変動は、特異体質性薬物性肝障害を引き起こすイソニアジド、タクリン、スタチン類などで起こることが知られており、いわゆる肝アダプテーション (hepatic adaptation) として知られている。しかし、このような ALT 値変動の要因や臨床的意義は明らかにされていない。

本研究は、ヒトに治療用量 APAP を繰り返し投与したときにみられる肝アダプテーションに注目したものである。肝機能検査値に異常がない健康成人を対象に、APAP 1 日 3g を 28 日間繰返し投与したときにみられる肝アダプテーションの発生と特性を検討することを目的として行った。

【方法】

日本人健康成人男女を対象としたランダム化、単盲検、プラセボ対照、並行群間、単一施設、反復投与試験とした。スクリーニング検査時の診察所見、12 誘導心電図、臨床検査により本研究の被験者として適格と判断された被験者を対象とした。被験者は、APAP 投与群、プラセボ投与群に 5:1 の比率で割付けられ、試験薬として APAP 1 日 3g またはプラセボの 28 日間の投与を受けた。被験者は試験薬投与の前日から投与 7 日目までの 8 日間 (7 泊 8 日) は北里大学病院 臨床試験センターの臨床薬理ユニットにて入院にて管理された。退院後は、試験薬投与開始日から 14、21、28、35 日目 (事後検査) に外来通院により検査・観察を受けた。被験者の安全性を考慮し、試験期間中に ALT 値、AST 値、ALP 値のいずれかが ULN 上限の 2 倍以上の値をみた被験者は、プロトコルの規定により試験を中止した。試験期間中に有害事象をみとめた場合には、追加観察、追跡調査を行った。

全被験者に対し、APAP 代謝にかかわる代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) 2E1 および uridine 5'-diphospho-glucuronosyl transferases (UGT) 1A1 の遺伝的多型の解析、血漿中 APAP 未変化体濃度および尿中 APAP 代謝物 (グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、システイン、メルカプツレート) の測定、ALT 値、microRNA (miR) 122、High mobility group box-1 (HMGB1)を含む肝機能モニタリングを行った。

試験期間中の ALT 値が ULN (40 単位/L) 未満であった被験者を tolerant 群、ULN を超える上

昇をみた被験者を susceptible 群に分類した。更に susceptible 群のうち試験薬の投与期間中に自然経過にて ALT 値の ULN 方向への低下をみた例を adaptation 群に分類した。

本研究は北里大学相模原治験審査委員会による審査を受け承認を得た上で、ヘルシンキ宣言における倫理的原則および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施された (IRB No. 2015202)。全ての研究参加者より研究参加に先立ち自由意思による研究参加の同意を文書にて得た。本研究は、UMIN Clinical Trial Repository(UMIN-CTR)に登録した (UMIN000019607)。

【結果】

435 例にスクリーニング検査が行われ、242 例が登録された。APAP 投与群に 202 例 (男性 135 例, 女性 67 例)、プラセボ投与群に 40 例 (男性 26 例, 女性 14 例) が割付けられた。ALT 値の上昇以外の理由で試験中止となった APAP 群 8 例、プラセボ群 3 例を除く APAP 群 194 例、プラセボ群 37 例を ALT 値変動の解析対象とした。両群間の背景には臨床的に意味のある差はみとめられなかった。

APAP 群では、129 例 (66%) が tolerant 群、65 例 (34%) が susceptible 群に分類された。susceptible 群 65 例のうち、12 例 (18%) は ULN の 2 倍を超える ALT 値上昇をみたためプロトコル規定により APAP の投与を中止した。残りの 53 例 (82%) は 28 日間の APAP 投与を完了した。susceptible 群 65 例のうち 30 例 (46%) は試験薬の投与を継続しながらも自然経過にて ALT 値が ULN 方向に低下した (adaptation)。また 23 例 (35%) は 28 日間の APAP 投与終了時以降に UNL を超える ALT 値をみた。プラセボ群では ALT 値上昇により試験を中止した例はなく、33 例 (89%) が tolerant 群に 4 例 (11%) が susceptible 群に分類された。APAP 群、プラセボ群共にいずれの被験者にも肝酵素上昇以外の肝障害の所見は認められなかった。

APAP 投与後の ALT 値と miR-122 の間には統計学的に有意な相関がみられたが、HMGB1 との間には相関はみられなかった。

血漿中 APAP 未変化体濃度は、susceptible 群と tolerant 群の間で差はみられなかった。

APAP 単回投与後の susceptible 群の尿中 APAP-メルカプツレート尿中排泄率は tolerant 群に比し統計学的に有意に高値であった ($P=0.018$, Wilcoxon/Kruskal-Wallis 検定)。

*UGT1A1**28 と *UGT1A1**6 のホモ接合体と複合ヘテロ接合体 (*28/*28,*6/*6,*6/*28) が、tolerant 群に比し susceptible 群で統計学的に有意に高頻度に見られた (13.9% vs 3.9%; $P=0.011$, カイ二乗検定)。

【考察】

日本人健康成人に APAP 1 日 3 g を 28 日間繰返し投与した結果、194 例中 65 例 (34%) に ULN を超える ALT 値上昇がみられたが、いずれの例も肝酵素上昇以外の肝障害の所見は認められなかった。また APAP の投与を継続しながらも自然経過にて ALT 値の ULN 方向への低下をみる例が 65 例中 30 例 (46%) にみられ、本研究において治療用量 APAP 投与時の肝アダプテーションが観察されたと考えられる。本研究では、APAP 投与例のうち 23 例は 28 日間の投与終了後に ULN を超える ALT 値の最高値がみられており、また 12 例は被験者の安全性の観点から APAP 投与が中止されている。これらの例に APAP を継続投与したとき肝アダプテーションが観察された可能性

があるが、本研究では確認することができなかった。これは本研究のリミテーションである。

この研究では、APAP 誘発性の肝障害をより早期に検出しうる新規バイオマーカーとして期待されている miR-122、HMGB1 を評価した。APAP 1 日 3g を繰り返し投与した時の ALT 値は miR-122 と関連したが、HMGB1 とは関連しなかった。HMGB1 は APAP による肝障害の予後因子として ALT 値よりも期待されているが、肝細胞壊死等の重篤な肝障害を反映するバイオマーカーであり、肝細胞障害の早期段階では変化しないことを反映したものと考えられる。本研究の結果から、APAP 1 日 3g の投与により、急性の軽度な肝細胞障害が起こりはするものの、その障害の程度は肝細胞の壊死を反映する HMGB1 の変化をみるほどのものではないことを示すものと思われる。

血漿中 APAP 未変化体濃度の推移は、susceptible 群と tolerant 群の間で差はみられなかったことから、治療用量 APAP 投与時の APAP の曝露量は ALT 値上昇には関与しないものと考えられた。

APAP の肝障害は、主として CYP2E1 を介した酸化代謝により生成する中間体代謝物 N - acetyl - p - benzoquinone imine (NAPQI) によるものであることが知られている。NAPQI はグルタチオン抱合を受けチオール代謝物（メルカプツレート、システインなど）として尿中に排泄される。本研究では、tolerant 群に比し susceptible 群で尿中 APAP-メルカプツレートの排泄率が高いことが確認された。この所見は、主として CYP2E1 により仲介される酸化代謝の関与が tolerant 群に比し susceptible 群で高く、NAPQI の肝臓での生産増加が肝細胞に影響し、結果として ALT 値上昇を示した可能性を示唆している。また *UGT1A1**28 と *UGT1A1**6 のホモ接合体と複合ヘテロ接合体（*28/*28,*6/*6,*6/*28）の頻度が tolerant 群に比し susceptible 群で有意に高いことが示された。更なる研究が必要とされるが、治療用量 APAP の繰り返し投与中に観察される ALT 値の上昇には、APAP 代謝物の個体毎のパターン分布及び遺伝的要因が関係している可能性がある。

【結論】

健康成人に APAP 1 日 3g を繰り返し投与したとき、無症候性の肝細胞性損傷を反映していると思われる ALT 値の上昇をみるが、この上昇は忍容性があり self-limiting なものであると考えられた。ALT 値の上昇には、APAP 代謝の個体ごとのパターンおよび遺伝的要因が関連している可能性が示唆された。