

リファンピシンを含む結核治療におけるシクロスポリン投与量の検討

^{1,2}松井 芳憲 ¹赤川志のぶ ¹川島 正裕 ¹鈴木 純子
¹益田 公彦 ¹田村 厚久 ¹永井 英明 ¹長山 直弘
¹川辺 芳子 ¹町田 和子 ¹倉島 篤行 ¹四元 秀毅

要旨:〔目的〕すでにプレドニゾロン (PSL) やシクロスポリン (CyA) が投与されている結核患者に RFP を投与する場合、これら先行薬剤の増量を要する。PSL は 2 倍量程度が推奨されているが、CyA については未だ定説がない。そこで RFP 投与時の CyA の必要投与量を知るために、CyA がすでに投与されていた結核患者における投与量について検討した。〔方法と結果〕2001 年から 2003 年の間に当院で RFP を含む肺結核の化学療法を行った患者のうち、治療前から CyA を使用していた 4 例の患者において結核治療前と同等のトラフ値が得られた CyA の投与量を検討した。全例 PSL が投与されており、最初から 2 倍に増量されていた。CyA はトラフ値を測定して投与量を調節されており、2.5～3.5 (平均 3) 倍量で結核治療開始前のトラフ値に到達し、臨床所見も安定した。CyA 投与量の決定までに、トラフ値は 5～12 (平均 8.3) 回測定され、6～27 (平均 12) 週を要していた。〔結論〕CyA の投与量決定には長期間、頻回のトラフ値測定を要したが、3 倍量前後で目標値に達していた。したがって結核治療の最初から CyA は 3 倍に増量すると効率が良いと思われた。

キーワード: リファンピシン, シクロスポリン, プレドニゾロン, 薬物相互作用, 結核

はじめに

リファンピシン(RFP) は、主にチトクローム P450ⅢA (CYP3A) 系酵素を誘導し、プレドニゾロン (PSL) やシクロスポリン (CyA) と併用した場合、これらの代謝を促進し半減期を短縮させる。したがって PSL や CyA 投与患者に抗結核療法を行う場合は薬剤の増量を必要とする。

PSL は 2 倍量程度の増量が推奨されているが¹⁾²⁾、CyA については約 3～5 倍に増量³⁾や約 2.5～3 倍に増量⁴⁾したとの報告があるが、いずれも海外での報告であり、本邦の報告は未だない。

そこで今回われわれは、CyA 使用中に発症した肺結核患者において、RFP 併用後の CyA の投与量変更がどのようになされていたのかを検討したので報告する。

対象と方法

2001 年から 2003 年の間に当院で RFP を含む肺結核の化学療法を行った患者のうち、すでに CyA を使用していた 4 例について後ろ向きに検討した。内訳は、男性 2 例、女性 2 例、体重 46～63 kg、年齢 51～78 歳、間質性肺炎 2 例、全身性エリテマトーデス (SLE) 1 例、強皮症 1 例である。治療レジメは、イソニアジド (INH) + RFP + エタンブトール (EB) 3 剤 (HRE) が 3 例、HRE + ピラジナミド (PZA) 4 剤 (HREZ) が 1 例である。全例 RFP は 450 mg/日 で投与されていた。

これら 4 例について CyA の投与量変更の方法と臨床経過について検討した。

結 果

全例、PSL が併用されており、1 日 1 回投与であった。

¹独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器内科, ²東京慈恵会医科大学呼吸器内科

連絡先: 松井芳憲, 独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器内科, 〒204-8585 東京都清瀬市竹丘 3-1-1 (E-mail: yoshi-matsui@nifty.com)
 (Received 11 Jan. 2007/Accepted 15 Mar. 2007)

CyAは1日2分割で投与されていた。PSLは、全例最初から2倍量投与に変更されていた。CyAについてはRFP開始前のCyAトラフ値を目標として、トラフ値を測定しながら投与量の変更が行われていた。

以下、症例ごとに経過を示す。

症例1 (Fig. 1) : 69歳女性。平成8年より強皮症・間質性肺炎に対してPSL開始され、平成14年よりCyA併用となり、PSL 7.5 mg/日、CyA 100 mg/日使用しCyAトラフ値100 ng/ml前後でコントロール良好であった。平成15年6月肺結核 (bⅡ1) 発症し、抗結核薬としてHREを開始。PSLを15 mg/日に増量、CyAを200 mg/日に増量したが、CyAトラフ値は50 ng/ml前後と低値を示した。CyAトラフ値測定を繰り返し、最終的に7週後にCyA 300 mg/日使用しCyAトラフ値100 ng/ml前後でコ

ントロール良好となった。その時点までにトラフ値測定は8回行われていた。

症例2 (Fig. 2) : 78歳男性。平成16年3月間質性肺炎急性増悪に対して治療開始され、PSL 20 mg/日、CyA 150 mg/日使用しCyAトラフ値100 ng/ml前後でコントロール良好であった。同年6月肺結核 (bⅢ2) 発症し、抗結核薬としてHREを開始。PSLを40 mg/日に増量、CyAを250 mg/日に増量したが、CyAトラフ値40 ng/ml前後と低値のため、CyAをさらに増量した。経過中、薬疹出現にてHREを一時休薬し、INH+EBとレボフロキサシン (LVFX) に変更し、RFPは減感作成功後に常用量に戻した。最終的に12週後にCyA 450 mg/日使用しCyAトラフ値100 ng/ml前後となりコントロール良好となった。その時点までにトラフ値測定は8回行われて

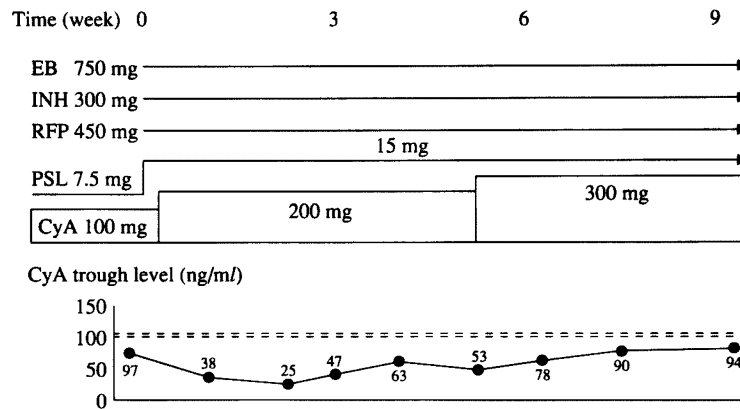


Fig. 1 Daily dose of CyA during anti-tuberculosis treatment containing RFP to maintain optimum CyA trough level (case 1: a 69-year-old woman with scleroderma and interstitial pneumonia)
EB: ethambutol, INH: isoniazid, RFP: rifampicin, PSL: prednisolone, CyA: cyclosporine

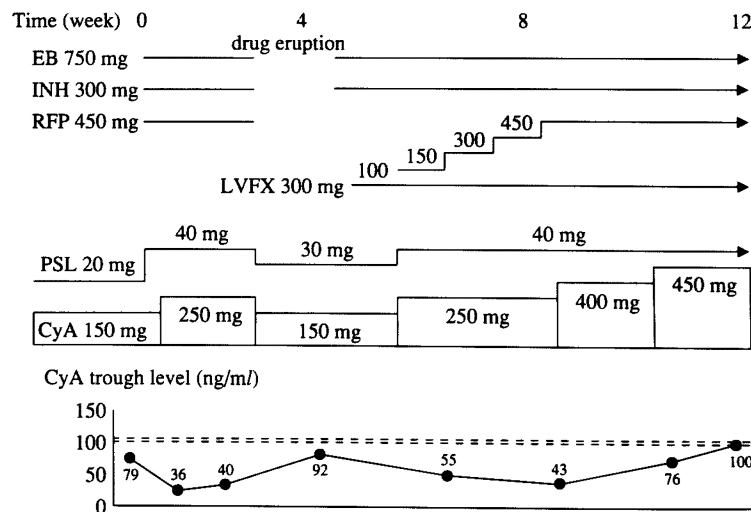


Fig. 2 Daily dose of CyA during anti-tuberculosis treatment containing RFP to maintain optimum CyA trough level (case 2: a 78-year-old man with idiopathic pulmonary fibrosis)
LVFX: levofloxacin

いた。

症例3 (Fig. 3) : 51歳男性。平成15年5月間質性肺炎急性増悪に対して治療開始され、PSL 15 mg/日、CyA 200 mg/日使用し、CyAトラフ値100 ng/ml前後でコントロール良好であった。同年7月肺結核 (bⅢ2) 発症し、抗結核薬としてHREを開始。本例はPSL減量中であつたため、一時的にPSLを30 mg/日に増量してから、再び減量を行った。CyAトラフ値は安定せず、CyAの増量を繰り返した。最終的に27週後CyA700 mg/日使用しCyAトラフ値100 ng/ml前後でコントロール良好となった。その時点までにトラフ値測定は12回行われていた。

症例4 (Fig. 4) : 71歳女性。平成15年よりSLEにてPSL開始され、平成16年よりCyA併用となり、PSL 30 mg/日、CyA 100 mg/日にてCyAトラフ値40 ng/ml前後でコントロール良好であった。同年7月肺結核 (bⅢ3) 発症し、抗結核薬としてHREZを開始。本例もPSL減量中にて一時的にPSL 60 mg/日に増量してから減量を行った。CyAは150 mg/日に増量したがCyAトラフ値30 ng/ml前後と低値のため、さらに増量した。最終的に6週後にCyA 250 mg/日使用しCyAトラフ値40 ng/ml前後でコントロール良好となった。その時点までにトラフ値測定は5回行われていた。

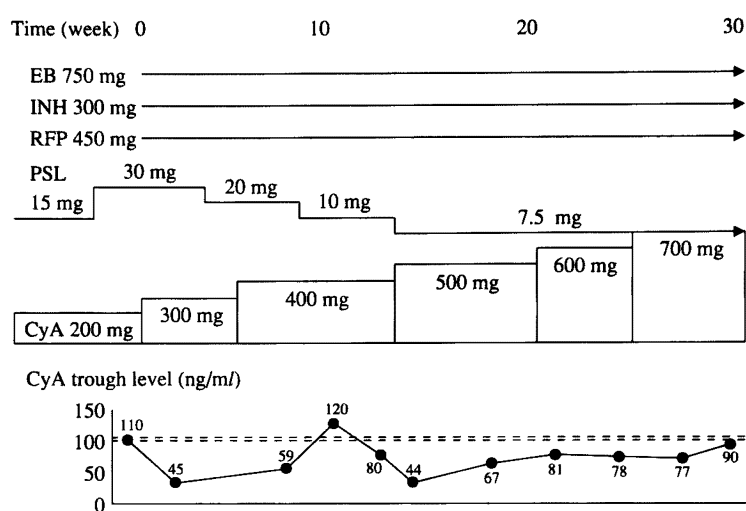


Fig. 3 Daily dose of CyA during anti-tuberculosis treatment containing RFP to maintain optimum CyA trough level (case 3: a 51-year-old man with idiopathic pulmonary fibrosis)

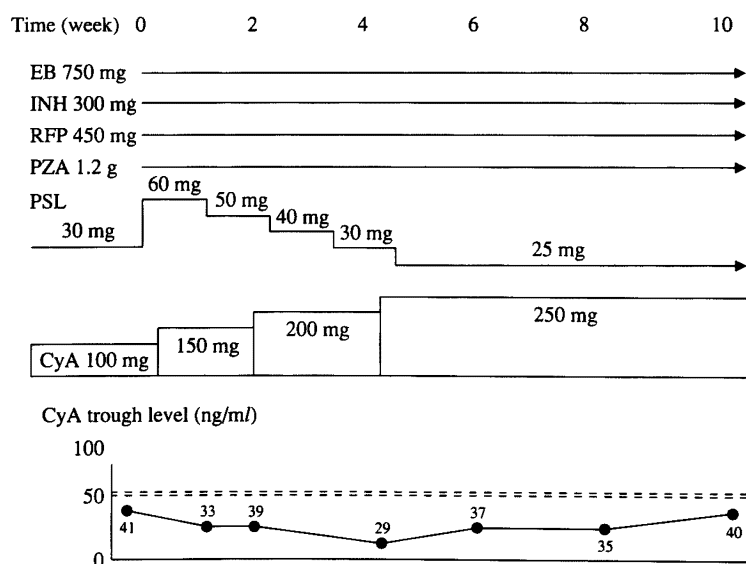


Fig. 4 Daily dose of CyA during anti-tuberculosis treatment containing RFP to maintain optimum CyA trough level (case 4: a 71-year-old woman with systemic lupus erythematoses)

Table Clinical data of 4 patients about cyclosporine

Case	Sex	Age (yr)	RFP dose (mg/day)	RFP (-) CyA dose (mg/day)	RFP (+) final CyA dose (mg/day)	To reach final CyA trough levels	
						Frequency of measurement (times)	Periods (week)
1	F	69	450	100	300	8	7
2	M	78	450	150	450	8	12
3	M	51	450	200	700	12	27
4	F	71	450	100	250	5	6
Average						8.3	13

CyA: cyclosporine, RFP: rifampicin

4症例とも肺結核の経過は順調で、全例化療開始1カ月後に菌陰性化した。また、いずれの症例においても原疾患の悪化、副作用は認めなかった。

以上をまとめると (Table), 結核化療開始時に PSL は全例で2倍に増量されていた。一方 CyA は化療開始時に1.5~2倍に増量された後、投与量の変更を頻回に繰り返されていた。最終的に CyA は2.5~3.5 (平均3) 倍量でトラフ値が目標値 (化療開始前の値) に達し、投与量が定まった。CyA トラフ値測定は5~12 (平均8.3) 回施行され、安定までに6~27 (平均13) 週を要していた。

考 案

近年ステロイド、免疫抑制剤使用の増加に伴い immunocompromised host も多くなっている。今回の4例も基礎疾患に間質性肺炎や膠原病があり、ステロイドと免疫抑制剤 CyA 投与中に日和見感染として肺結核が発症し、RFP を含む抗結核療法が開始されている。このような場合問題となるのが、ステロイドおよび CyA と RFP との薬物相互作用である。RFP は、肝臓におけるチトクローム P450 系の様々なアイソザイムをふくむ多様な代謝経路を誘導する物質として知られている^{1)~3)}。RFP 投与により代謝酵素の活性が誘導され、薬剤によっては代謝を受けることにより血中濃度が低下し、その薬剤として期待されていた治療域に達しないことが生じる⁴⁾。また、投与開始から肝酵素が誘導されるまでに数日から2週間ほどかかり、投与を中止しても影響が消失するまでも同様の日数を要するとされている。

ステロイド類は RFP の併用により半減期が短縮するといわれている。ステロイドの種類により短縮率は異なるが、PSL においては短縮率44%で、必要量は2倍になるという報告がある⁵⁾。今回のわれわれの結果においても、PSL はこれまでの推奨どおり全例2倍量に増量されていた。

一方 CyA に関しては、1990年に Al-Sulaiman らにより腎移植患者6例において約3~5倍に増量したという報告と⁶⁾、1998年に Kim らにより腎移植患者4例において

約2.5~3倍に増量したという報告がなされている⁸⁾。いずれも海外の腎移植患者における RFP 600 mg/日併用時の報告であり、多くが RFP 450 mg/日を使用している本邦での報告は未だない。

免疫抑制剤 CyA は、主として T 細胞 (ヘルパー T 細胞) によるインターロイキン-2 (IL-2) などのサイトカイン産生を阻害することにより強力な免疫抑制作用を示すとされているが、免疫抑制効果を期待できる血中濃度と中毒域との差が小さい。そのため CyA を効果的に用いるには、トラフ値で代表されるように全血で血中濃度をモニタリングして投与量を決定しなければならない⁹⁾。RFP との併用開始後、RFP の影響が最大となるまでに数日から2週間程度を要し、RFP 中止4~7日後まで CyA 濃度の低下が認められ、CyA の濃度回復に平均10日を要すると報告されている¹⁰⁾。また、RFP との併用開始後 CyA の血中濃度が低下し原疾患の悪化を認めたとの報告もある¹¹⁾。したがって、RFP との併用時には慎重に CyA の投与量を定める必要がある。

今回のわれわれの検討では、RFP 450 mg/日併用時には CyA は最終的に投与量を2.5~3.5倍 (平均3倍) に増量することにより、CyA トラフ値が RFP 投与前の値に到達し、臨床的にも安定した状態を保つことができた。また、RFP 開始し CyA 増量後6~12日 (平均7日) 後には、CyA トラフ値が RFP 投与前の値に到達した。しかしながら、CyA 投与量決定までに6~27週 (平均13週)、CyA トラフ値測定も5~12回 (平均8.3回) を要しており、きわめて非効率であった。これらの結果より本邦においては、RFP 併用開始時には CyA を数日~2週間以内に3倍量に増量し、約7日後の CyA トラフ値を参考にして微調整すれば効率よく適切な CyA 投与量を定めることが可能と思われた。

文 献

- 1) Bachmann KA, Jauregui L: Use of single sample clearance estimates of cytochrome P450 substrates to characterize human hepatic CYP status *in vivo*. *Xenobiotica*. 1993; 23: 307-315.

- 2) Caraco Y, Sheller J, Wood AJ: Pharmacogenetic Determination of Codeine Induction by Rifampin: The Impact on Codeine's Respiratory, Psychomotor and Miotic Effects. 1997; 281: 330-336.
- 3) Dilger K, Greiner B, Fromm MF, et al.: Consequences of rifampicin treatment on propafenone disposition in extensive and poor metabolizers of CYP2D6. *Pharmacogenetics*. 1999; 9: 551-559.
- 4) Strayhorn VA, Baciewicz AM, Self TH: Update on Rifampin Drug Interactions, III. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 2453-2458.
- 5) 河合真一, 市川陽一, 本間光夫: リファンピシン併用によりステロイド治療抵抗性を示した膠原病症例とその薬物速度論的分析. *リウマチ*. 1984; 24: 32-37.
- 6) 河合真一: リファンピシン服用者における各種糖質コルチコイド代謝動態の比較. *日内分泌会誌*. 1985; 61: 145-161.
- 7) Al-Sulaiman MH, Dhar JM, Al-Khader AA: Successful use of rifampicin in the treatment of tuberculosis in renal transplant patients immunosuppressed with cyclosporine. *Transplantation*. 1990; 50: 597-598.
- 8) Kim YH, Yoon YR, Kim YW, et al.: Effects of rifampin on cyclosporine disposition in kidney recipients with tuberculosis. *Transplantation Proceedings*. 1998; 30: 3570-3572.
- 9) Hebert MF, Roberts JP: Bioavailability of cyclosporine with concomitant rifampin administration is markedly less than predicted by hepatic enzyme induction. *J Clin Pharmacol*. 1992; 52: 453-457.
- 10) Zelunka EJ: Intravenous Cyclosporine-Rifampin Interaction in a Pediatric Bone Marrow Transplant Recipient. *Pharmacotherapy*. 2002; 22: 387-390.
- 11) Offermann G, Keller F, Molzahn M: Low cyclosporine blood levels and acute graft rejection in a renal transplant patient recipient during rifampin treatment. *Am J Nephrol*.

————— Original Article —————

EXAMINATION OF ADMINISTRATIVE DOSAGE OF CYCLOSPORINE DURING THE ANTI-TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY INCLUDING RIFAMPICIN

^{1,2}Yoshinori MATSUI, ¹Shinobu AKAGAWA, ¹Masahiro KAWASHIMA, ¹Junko SUZUKI,
¹Kimihiko MASUDA, ¹Atsuhisa TAMURA, ¹Hideaki NAGAI, ¹Naohiro NAGAYAMA
¹Yoshiko KAWABE, ¹Kazuko MACHIDA, ¹Atsuyuki KURASHIMA, and ¹Hideki YOTSUMOTO

Abstract [Aims] In the treatment of tuberculosis with rifampicin in patients treated with prednisolone and cyclosporine, we have to increase the dosage of these drugs. Although prednisolone dosage is recommended to be doubled, there is no established consensus about cyclosporine dosage. Our aim is to review the current situation at our institution regarding the dosage of cyclosporine administered to tuberculous patients after the addition of rifampicin to the treatment regimen.

[Methods and Results] We reviewed patients' clinical status and how dosages of cyclosporine were altered during a course of tuberculosis treatment including rifampicin in 4 patients (2 interstitial pneumonitis, 2 collagen vascular disease) who were being treated with cyclosporine between 2001 and 2003. Prednisolone had been also administrated in all patients and the dosage was doubled from the beginning of the treatment. The appropriate dosage of cyclosporine was found to be 2.5-3.5 (average 3) times that of initial dosage, and it required 5-12 weeks (average 8.3) measurements of trough levels and 6-27 (average 12) weeks until appropriate trough levels were

obtained.

[Conclusions] The appropriate dosage of cyclosporine was found to be approximately 3 times that of the initial dosage in all patients, but it required a long term and frequent measurements of trough levels before reaching this goal. It seems that trebling the dosage of cyclosporine from the start of anti-tuberculosis chemotherapy will be an efficient way to achieve good clinical outcome.

Key words: Rifampicin, Cyclosporine, Prednisolone, Drug interactions, Tuberculosis

¹Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, ²Department of Pulmonary Medicine, Jikei University School of Medicine

Correspondence to: Yoshinori Matsui, Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan. (E-mail: yoshi-matsui@nifty.com)