

腎移植後4ヵ月で肺結核を発症した1例 —リファンピシンと免疫抑制剤の併用についての薬学的考察—

山本吉章 菅沼亜矢子 滝久司 舟木 弘
堀部千治 垂水 修* 小川賢二*

IRYO Vol. 60 No. 10 (652-657) 2006

要 旨

臓器移植患者にとって結核は発症リスクの高い疾患である。われわれは腎移植後、肺結核を発症した症例を経験した。ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス (FK)、プレドニゾロンを投与中の患者にリファンピシン (RFP) を併用したところ、FKのトラフ血中濃度は併用初日が8.5ng/mlであったのに対し、14日後には3.2ng/mlに低下した。投与量を2倍に増量しても血中濃度はさらに低下、最終的に4倍に増量したが、得られた血中濃度3.5ng/mlであった。患者は拒絶反応をおこすことなく、抗結核薬服用35日にて喀痰検査は陰性となった。本症例はRFPの代謝酵素誘導によりFKの血中濃度が著しく低下し、FKの増量が必要となった。移植患者にRFPを投与すると、さまざまな免疫抑制剤の代謝に影響を与え、投与量の調節が必要となる。本症例は免疫抑制剤を継続しつつ、抗結核薬を併用し、良好な経過を得た。臓器移植後の結核において、拒絶を防ぎ、結核を沈静化させる治療法は明らかでない。今後もこのような症例を蓄積し、医療の現場にその情報をフィードバックすることが重要であると考えられた。

キーワード リファンピシン, 薬物相互作用, 肺結核, ミコフェノール酸モフェチル(MMF), タクロリムス

はじめに

本邦において1970年代まで順調に減少してきた結核罹患率は、80年代に入って減少率の鈍化を示し、さらに逆転増加傾向を示したことから、厚生省は1999年、「結核緊急事態宣言」を発した。一般的に結核は高齢者や免疫抑制状態にある悪性腫瘍、糖尿病、臓器移植患者にとって発症リスクの高い疾患である。そのなかで臓器移植患者の最大の特徴は複数の免疫抑制剤の投与を受けていることにある。腎移植に用いられる免疫抑制剤はタクロリムス (FK)、

シクロスポリン (CYA) に代表されるカルシニューリン阻害薬 (CNI) を中心に代謝拮抗薬とプレドニゾロン (PSL) を併用する多剤併用療法が一般的である。近年、代謝拮抗薬であるミコフェノール酸モフェチル (MMF) が導入され、アザチオプリン (AZA) に代わり使用される頻度が高まっている。MMFはイノシンモノフォスフェートジヒドロゲナーゼを選択的に阻害することで、比較的副作用が少なく、優れた免疫抑制効果を発揮する薬剤である¹⁾。しかしCNIとの併用によって過剰な免疫抑制状態がおこる例もある。実際にAZAと比較すると

国立病院機構東名古屋病院 臨床研究部/薬剤科 *国立病院機構東名古屋病院 臨床研究部/呼吸器科
別刷請求先: 山本 吉章 国立病院機構東名古屋病院 臨床研究部/薬剤科 〒465-0065 愛知県名東区梅森坂5-101
(平成18年4月4日受付, 平成18年7月21日受理)

Pharmaceutical Consideration on Combined Use of Rifampicin and Immunosuppressive Drugs: A Case Report of a Patient who Developed Pulmonary Tuberculosis Four Months after Kidney Transplantation.

Yoshiaki Yamamoto, Ayako Suganuma, Hisashi Taki, Hiromu Funaki, Chiharu Horibe, *Osamu Tarumi and *Kenji Ogawa

Key Words : rifampicin, drug interaction, tuberculosis, mycophenolate mofetil (MMF), tacrolimus

MMF 服用により感染症のリスクが高まると報告されている²⁾。

今回われわれは生体腎移植 6 カ月にて肺結核を発症した症例を経験した。抗結核薬のなかで中心的な役割を果たすリファンピシン (RFP) は肝ミクロゾーム P450 を強力に誘導し、さまざまな薬物の血中濃度を低下させる。とくに CNI と RFP を併用すると、同様の血中濃度を維持するためには数倍の投与量が必要となる場合が多く、拒絶反応の危険性も高まる。本症例においても RFP の関与により、FK の血中濃度が著しく低下した。今回 FK の血中濃度測定に加え、MMF の活性代謝物であるミコフェノール酸 (MPA) の測定も行った。MMF の体内動態の変動についての考察もあわせ、ここに報告する。

症 例

- ・患者：35歳，男性，身長157cm，体重47kg
- ・主訴：咳，発熱，全身倦怠感
- ・既往歴：糖尿病，高血圧
- ・現病歴：腎不全の病歴は不明。2004年11月より血液透析を受けていた。2005年3月に生体腎移植術を施行された。その後はMMF，FK，PSLの3剤を拒絶反応の予防目的で服用していた。同年6月（移植4カ月後），胸部エックス線写真にて右中肺野に空洞をともなう陰影を認めた。肺結核が疑われたが，このときの喀痰検査では抗酸菌塗抹陰性であった。紹介先の病院にて気管支鏡検査を勧められるも拒否

されたため，確定診断には至らなかったが自覚症状（発熱，全身倦怠感）の悪化があり，同年8月（移植6カ月後）気管支鏡検査に同意された。ここでガフキー7号を認め，肺結核と診断され当院に治療目的で入院となった。

・入院後経過：本症例の薬物療法の経過と血中濃度，炎症反応の推移を Fig. 1 に，入院時の検査所見を Table 1 に示す。入院後リファンピシン (RFP) 450 mg，イソニアジド (INH) 300mg，エサンブトール (EB) 750mg，ピラジナミド (PZA) 1.2 g が開始となった。入院当初は38℃近い発熱がみられたが，治療開始2日にて36℃台に解熱した。入院時CRPは9.28mg/dlと強い炎症反応を示していたが，治療開始14日にて3.14mg/dlに低下，その後もほぼ2 mg/dl以下となった。結核菌塗抹検査は治療開始35日目にて陰性化した。治療開始60日でPZAは服用終了とした。治療開始42日と62日の結核菌塗抹検査はいずれも陰性を示し，患者は治療開始70日にて退院となった。

免疫抑制剤のうちMMFは投与量を変更せず継続，PSLはRFPによる薬物代謝酵素誘導を考え，10mgに増量した。抗結核薬開始時におけるFKの血中濃度は8.5ng/mlであった。RFP併用14日でFKの血中濃度は3.2ng/mlと著しく低下した。さらにFKの投与量を2 mg から4 mg に増量しても血中濃度は2.1ng/mlに低下した。最終的に8 mgにて3.5ng/mlで安定した。MMFの活性代謝物であるMPAの血中濃度は治療開始17日で1.22μg/ml，

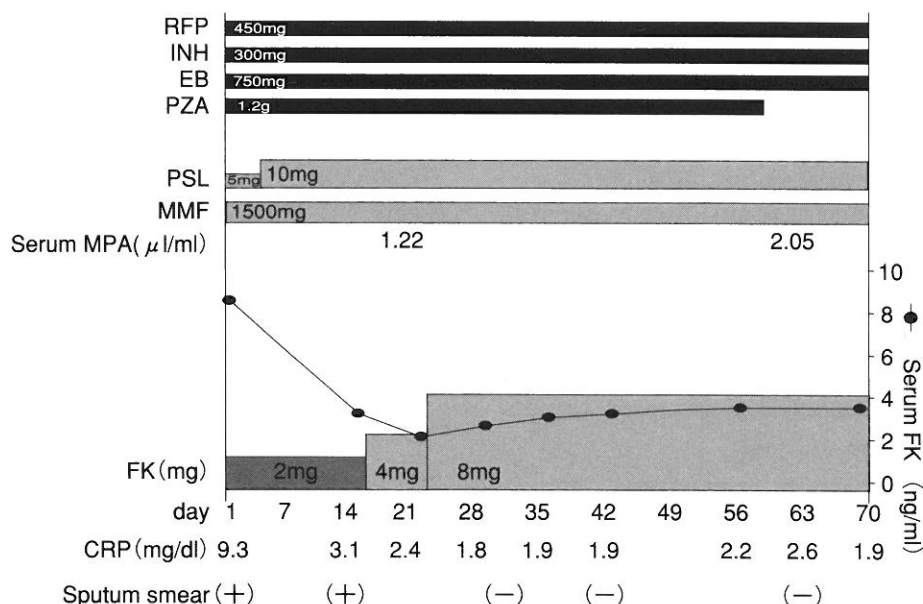


Fig. 1 Clinical course

Table 1 Laboratory Data on admission

RBC	455×10 ⁴ /mm ³	TP	6.6g/dl
Hb	12.8 g/dl	Alb	3.7g/dl
Plt	31.5×10 ⁴ /μL	Total bilirubin	0.35mg/dl
		AST	17 IU/l
WBC	9800/mm ³	ALT	21 IU/l
Neutrophil	85.7%	LDH	154 IU/l
Lymphocyt	8.1%	BUN	14.5 mg/dl
Monocyte	5.9%	Cr	1.19 mg/dl
Acidophile	0.1%	Na	127 mEq/l
Basophil	0.2%	K	4.2mEq/l
CD4	31.0%	CRP	9.28 mg/dl
CD8	43.1%	HbA _{1c}	7.6%
CD4/CD8	0.7		
IgG	1238 mg/dl		
IgA	453 mg/dl		
IgM	45 mg/dl		
IgE	17U/ml		

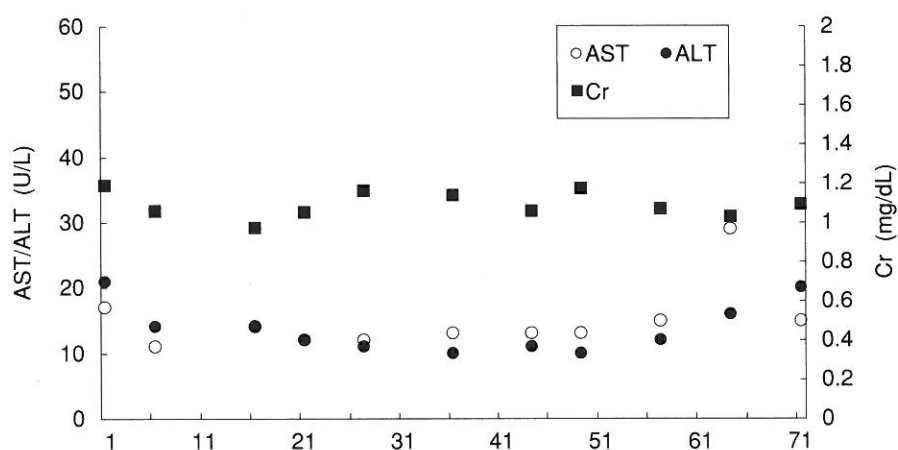


Fig. 2 A change in serum transaminase and creatinine

64日で2.05μg/mlであった。Fig. 2に肝機能と血清クレアチニンの推移を示す。抗結核薬治療を行ううえで肝機能障害は治療継続の大きな妨げとなる。本症例においては治療期間を通じてAST, ALTとともに大きな変動はみられなかった。また、血清クレアチニンに関しても1~1.2mg/dl台に安定しており、拒絶反応はみられなかった。

考 察

結核菌に対応する免疫はCD4陽性T細胞と遅延型過敏反応による細胞破壊と考えられており、免疫抑制剤はこれらの細胞性免疫を抑制するため、結核の発生率を高める。結核の標準的な治療法はRFP

を中心とした多剤併用療法が基本である。しかし前述したように、RFPはCNIの血中濃度を低下させるためCNIとRFPを併用すると、拒絶反応の危険性が高まる。Aguadoらによると、急性拒絶反応についてはRFP非服用群で19%認めただのに対し、RFP服用群では35%と有意に高率であったと報告している³⁾。本邦においてKiuchiらはRFPとFKを併用することで、同様の血中濃度を維持するため10倍以上のFK投与量が必要となった症例を報告している⁴⁾。これらの報告を考え、RFP開始後はFKの血中濃度を定期的にモニターすることにした。本症例のFK血中濃度は8.5ng/mlであったが、RFP併用14日後その血中濃度は3.2ng/mlに低下した。投与量を2倍にしても血中濃度はさらに低下、最終

的に8 mgに増量し3.5ng/mlであった。一般的に移植6カ月以降のFKの至適血中濃度は3~10ng/mlとされている。FKには未変化体以外にも多数の中間代謝物が存在し、それらが免疫抑制作用を持つため、治療薬物モニタリングにおける安全域の見極めが難しい。これらのことを考えFKの維持量は8 mg/日とした。PSLもRFPを併用することによりその代謝は亢進される。このため、ステロイド抵抗性を示した膠原病症例が報告されている⁵⁾。これらのことからRFP開始と同時にPSLの投与量を5 mgより10mgに増量した。

治療開始17日目のMPA濃度は1.22 μ g/mlであった。64日目の測定値は2.05 μ g/mlで、17日目と比較すると上昇している。本症例はRFP服用開始によりFKの血中濃度が低下したため、治療14日目から21日目にかけてFKの投与量を増量した。HubnerらはMMFとCYA投与中の患者に対し、CYAをFKに切り替えたところ服薬前血漿MPA濃度が1.87 \pm 1.1 μ g/mlから3.4 \pm 1.3 μ g/mlに上昇したと報告している⁶⁾。本症例はRFPとFKを併用することによりFKの増量が必要となった。この結果FKがMPAの代謝酵素であるUDPグルクロノシルトランスフェラーゼの活性を阻害し、MPAの血中濃度が変動した可能性が考えられる。UDPグルクロノシルトランスフェラーゼ活性はRFPによって誘導されることも知られている。KuypersらによるとMMFとRFPを併用中の患者において、RFPの服用を中止したところ、MPAのAUCが221%増加したと報告している⁷⁾。本症例はRFP投与前のMMFの血中濃度を測定していないため、RFPの影響を考察することができなかった。しかし、上述した報告を考えるとRFPによる治療を終了する場合はMMFの血中濃度が変動する可能性もあるため注意が必要である。

現在までMMFによる副作用の発現に関しては投与量、MPA血中濃度、AUCなどの相関が報告されているが、明確な数値は明らかでない。HubnerらによるとCYA、メチルプレドニゾン、MMFによる治療を受けている30名の腎移植患者において、感染を中心とした副作用を生じた群と生じなかった群とMMF投与量を比較したが有意な差は見出せなかったとしている。しかし、MPA投与直前血中濃度は副作用を生じた群で有意に高かったと報告している⁸⁾。本症例のMMF投与量は31.9mg/kgで得られた血中濃度が上述した報告から考えて

も副作用に結びつく高い値ではなかった。MMFと結核の関連についてWaiserらは陳旧性結核症例が16年間服用していたAZAをMMF変更したところ、2カ月で液窩リンパ節結核をおこした症例を報告している⁹⁾。Ataseverらは腎移植患者のうちAZA、CYA、PSL併用群とMMF、FK併用群における結核発生率はそれぞれ4%、6.1%であり、MMF、FK併用群の半数以上が移植後6カ月以内に発症したと報告している¹⁰⁾。本症例も移植4カ月で肺結核を発症した。これらのことからMMFを中心とした免疫抑制剤を投与中の患者は初期の段階から結核の感染と発症に対する注意が必要である。MMFを継続服用するうえで内因性の結核再燃が懸念されるため、抗結核薬の服用期間については慎重に検討すべきである。また、患者に対してはコンプライアンスを維持できるように服薬意義を理解させ、治療の継続性を動機付けることが重要である。

抗結核薬を服用するうえで注意すべき点として肝機能障害が挙げられる。幸い本症例は治療中肝機能の異常は認められず治療35日目にて結核菌塗抹検査は陰性となった。Singhらによると腎移植患者におけるINHの肝障害は2.5%であり、心、肺、肝臓移植と比べてその頻度は低い¹¹⁾、しかし、臓器を問わずほぼ全例に肝障害を認めた³⁾など報告もありさまざまである。本邦においても腎移植後に腸結核を発症した患者に対しINH、PZA、SM、EBの4剤を使用したところ肝障害を認め、半月間の休薬が必要とした症例が報告されている¹²⁾。このように移植患者における抗結核薬の安全性に関する報告は少ない。症例報告を蓄積することで移植患者における副作用の発生率を明らかにし、治療方法を考察することが重要であると思われる。

一般的に細菌、真菌などによる重症感染症に対し緊急避難的に免疫抑制を緩和しても感染鎮静までは拒絶がおこりにくいとされている¹³⁾。しかしながらAIDS合併結核患者においてHARRT療法後におこる免疫再構築症候群により、結核の増悪をきたすことが知られているが¹⁴⁾、結核感染症の場合は免疫抑制を緩和すると細胞性免疫の活性化がおこる¹⁵⁾。こういった免疫応答は移植臓器の免疫原性を高め、拒絶のリスクを増加させる可能性が考えられる。

本症例は免疫抑制剤を継続しつつ抗結核薬の多剤併用療法を行い、拒絶反応なく結核感染を治療できた。しかし、ここで示したように抗結核薬治療の中心となるRFPは免疫抑制剤の体内動態に大きな影

響を及ぼす。このような相互作用の実例を経験し、薬剤管理指導のなかで相互作用の回避を実践していきたいと考える。

[文献]

- 1) 高橋公太, 落合武徳, 打田和治ほか: 腎移植患者におけるRS-61443 (Mycophenolate mofetil) の急性拒絶反応抑制効果および安全性の検討. 移植 32 : 135-146, 1997
- 2) The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: A blinded, randomized clinical trial of Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. Transplantation 61 : 1029-1037, 1996
- 3) Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J et al: Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. Transplantation 63 : 1278-1286, 1997
- 4) Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S et al: A hepatic graft tuberculosis transmitted from a living-related donor. Transplantation 63 : 905-907, 1997
- 5) 河合真一: リファンピシン併用によりステロイド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 21 : 32-37, 1983
- 6) Hubner GI, Eismann R and Sziegoleit W: Drug interaction between mycophenolate mofetil and tacrolimus detectable within therapeutic mycophenolic acid monitoring in renal transplant patients. Ther Drug Monit 21 : 536-539, 1999
- 7) Kuypers DR, Verleden G, Naesens M et al: Drug interaction between mycophenolate mofetil and rifampin: possible induction of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. Clin Pharmacol Ther 78 : 81-88, 2005
- 8) Hubner GI, Eismann R, Sziegoleit W et al: Relationship between mycophenolate mofetil side effects and mycophenolic acid plasma trough levels in renal transplant patients. Arzneimittelforschung 50 : 936-940, 2000
- 9) Waiser J, Schotschel R, Budde K et al: Reactivation of tuberculosis after conversion from azathioprine to mycophenolate mofetil 16 years after renal transplantation. Am J Kidney Dis 35 : E12, 2000
- 10) Atasever A, Bacakoglu F, Toz H et al: Tuberculosis in renal transplant recipients on various immunosuppressive regimens. Nephrol Dial Transplant 20 : 797-802, 2005
- 11) Singh N and Paterson DL: Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. Clin Infect Dis 27 : 1266-1277, 1998
- 12) 高木敏男, 田邊一成, 石田英樹ほか: 生体腎移植後約4年にて発症した原発性腸結核の1例. 移植 37 : 182-187, 2002
- 13) 木内哲也 肝臓移植と結核. 結核 75 : 685-690, 2000
- 14) 安岡彰 免疫再構築症候群の実際と対応. 医のあゆみ 213 : 881-885, 2005

Pharmaceutical Consideration on Combined Use of Rifampicin and Immunosuppressive Drugs : A Case Report of a Patient who Developed Pulmonary Tuberculosis Four Months after Kidney Transplantation.

Yoshiaki Yamamoto, Ayako Suganuma, Hisashi Taki, Hiromu Funaki,
Chiharu Horibe, Osamu Tarumi and Kenji Ogawa

Abstract Patients who have received organ donation are exposed to a high risk of the onset of tuberculosis. We experienced a case where pulmonary tuberculosis developed after kidney transplantation. The trough level of tacrolimus (FK) for the patient, who had received administration of mycophenolate mofetil, FK, prednisolone decreased to 3.2 ng/ml 14 days after administration of rifampicin began, though it was 8.5 ng/ml on the first day. Even though the dosage of FK was doubled, the blood level of FK decreased more. Finally, 3.5ng/ml blood level was obtained when dosage had been enhanced to four times. Without rejection, the examination of sputum test of the patient became negative 35 days after taking antituberculosis drugs. RFP could affect metabolism of various immunosuppressive drugs when used for transplant patients, and regulation of dosage is required. In this case it was possible for the patient to continue to take immunosuppressive drugs while taking antituberculosis drugs, and we could get a good course. The therapy to cure tuberculosis while controlling the rejection is not clear for the patients who have received organ transplants and developed tuberculosis.

It was concluded that it is important to establish a database to deal with future cases and give feedback of the information to the clinical site.