

# ネフローゼ症候群患者のシクロスポリン血中濃度に及ぼすプロブコール併用の影響

若杉博子 芳本真理 青木麻貴 大澤理代  
二見高弘 小野孝彦\* 武曾恵理\* 乾 賢一

Effect of probucol on the concentration of cyclosporin A in patients with nephrotic syndrome

Hiroko WAKASUGI, Mari YOSHIMOTO, Maki AOKI, Riyo OSAWA, Takahiro FUTAMI, Takahiko ONO\*, Eri MUSO\*, and Ken-ichi INUI

Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital, Faculty of Medicine,

\*Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

The first choice of therapy for nephrotic syndrome is steroid, and cyclosporin A (CyA) or other immunosuppressants are selected for steroid resistant or recurrent cases. Nephrotic syndrome accompanies hyperlipidemia for which HMG-CoA reductase inhibitors are mainly used. On the other hand, probucol is used in cases showing inadequate effects or some adverse reactions under treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. Recently, we experienced several cases whose blood levels of CyA were decreased to about half that before the combined use of probucol, and concomitant administrations were discontinued.

Based on these cases, we considered that the use of probucol should be proscribed in patients with nephrotic syndrome accompanying hyperlipidemia giving preference to CyA treatment. In cases of unavoidable usage of probucol, CyA dose adjustments are required on the basis of frequent CyA blood level monitoring.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 595-599.

**Key words** : cyclosporin A, probucol, drug interaction, nephrotic syndrome, hyperlipidemia

## 緒 言

ネフローゼ症候群は、糖尿病性腎症を除き多くの場合免疫系の異常によって引き起こされるため、ステロイドホルモンが治療の第一選択薬になる。しかし、ステロイド抵抗性あるいは頻回再発型の場合には免疫抑制薬が併用される場合がある。免疫抑制薬としては従来からシクロホスファミド、アザチオプリン、ミゾリピンなどが使用されてきたが、近年、シクロスポリン(CyA)の有効性が認められ使用されるケースが増加している。この場合、移植における拒絶反応の抑制を目的とするよりも、少量、すなわち

CyA 投与量は 1.5~3 mg/kg/day を基準とし、血中トラフ濃度 100~150ng/ml を目標にコントロールを行う。

一方、ネフローゼ症候群の病態には、蛋白尿、低アルブミン血症、浮腫、高コレステロール血症などがある。なかでも高コレステロール血症はそれ自体が糸球体硬化を促進しネフローゼ症候群を悪化させるともいわれている。巣状糸球体硬化症(FGS)の場合、LDL 吸着カラム療法(LDL-apheresis)を行いコレステロールを低下させるとネフローゼ症候群が改善することもあり、また、CyA の効果が上昇することが報告されている<sup>1-3)</sup>。このような点から、ネフローゼ症候群の治療における高コレステロール血症の治

療は重要であり、主に HMG-CoA 還元酵素阻害薬が使用されている。しかし、CyA と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用は、横紋筋融解症発現の頻度が上昇する可能性があり、添付文書上は併用に注意すること(慎重投与)となっている。また、単剤での効果には限界があることから、極端な HMG-CoA 還元酵素阻害薬の増量は行うことができない。そのため、単独では効果が不十分な場合あるいは副作用などで使用できない場合には、他の高コレステロール血症治療薬であるプロブコールが使用されることがある。

このような状況下でのネフローゼ症候群治療において、CyA(サンディミュン®)とプロブコールが併用され、CyA の血中濃度が著しく低下した症例を続けて経験したので報告する。

## 方 法

1999 年から 2000 年にかけて、京都大学医学部附属病院第 3 内科病棟および腎臓科外来において、ネフローゼ症候群の治療のため CyA(サンディミュン®)を服用した患者のなかで、高コレステロール血症治療のため HMG-CoA 還元酵素阻害薬に加え、あるいは単独でプロブコールが使用された 5 名の患者について検討した。うち 4 名は入院患者、1 名は外来患者であった。なお、薬剤の投与量はすべて 1 日量を示す。

CyA 血中濃度は全血を用いて、ダイナボット社の蛍光偏光免疫測定法(FPIA 法)によって測定した。CyA の投与量と血中濃度(トラフ値)の変動を追跡し、併用薬プロブコールの影響を検討した。さらに血中濃度(トラフ値)を CyA の投与量で割った値  $C_{min}/Dose(ng/ml/mg)$  を求め相互作用による血中濃度の低下率を求めた。ネフローゼ症候群の指標として尿蛋白、血清総蛋白値(TP)、アルブミン値(ALB)の変動、さらに血清総コレステロール値(T-Chol)との関係についても検討した。

## 結 果

### 1. 症例報告

【症例 1】 25 歳、女性、ループス腎炎

22 歳時に全身性エリテマトーデス(SLE)と診断された。24 歳時、蛋白尿が出現したがミゾリピン 150mg 導入で改善した。今回、ネフローゼ症候群が再発したため再入院となった。入院時の尿蛋白は 8.6 g/day であった。T-Chol が 450~520 mg/dl と高値のため、シンバスタチン 10 mg

とプロブコール 250 mg の併用が開始された。ネフローゼ症候群に対してはミゾリピンを中止しプレドニゾンと CyA で治療が開始された。CyA は 100 mg から開始し 300 mg まで増量したにもかかわらず、CyA 血中濃度は目標濃度(100~150 ng/ml)まで上昇しなかった。そこで併用中のプロブコールの相互作用を疑いプロブコールを中止すると 3 日後には 138 ng/ml と上昇が認められ、10 日後には 152 ng/ml まで上昇した。CyA 投与量を 275 mg に減量すると血中濃度を治療域内にコントロールすることができた。効果は徐々に現れ、尿蛋白は減少、TP、ALB ともに上昇し、T-Chol も低下してきた。

【症例 2】 25 歳、女性、IgM 腎症

23 歳時に尿潜血陽性、体重増加と浮腫を自覚し、当院に入院となった。腎生検にて IgM 沈着を伴ったメサンギウム増殖性腎炎(IgM 腎症)と診断され、プレドニゾンで治療が開始された。治療は有効であったがプレドニゾンの減量により再発を繰り返していた。患者はステロイドに対する拒否感が強く、他院での急激なプレドニゾン減量によるネフローゼ症候群の悪化およびステロイド離脱症候群を引き起こしたため、当院に再入院となった。プレドニゾン 30 mg より再度治療を開始したが、これまでの経過から 20 mg への減量により再発が懸念されたため、CyA150 mg の併用を開始した。血中トラフ濃度は 30~60 ng/ml と低値が持続した。以前より高コレステロール血症に対しプラバスタチン 10 mg とプロブコール 500 mg を併用していた。プロブコールと CyA の相互作用が考えられたため、プロブコールを中止したところ、CyA 血中濃度は徐々に上昇し 100 ng/ml 前後となった。プレドニゾンを 17.5 mg に減量しても再発を認めず、プレドニゾン 15 mg、CyA150 mg で尿蛋白陰性化し、退院となった。

【症例 3】 69 歳、女性、慢性関節リウマチ(RA)、膜性腎症(Fig)

RA に対しミゾリピン、プレドニゾンで治療が行われたが、感染症などのため中止となっていた。尿蛋白 5.3 g/day とネフローゼ症候群悪化のため入院となった。腎生検の結果は非薬剤性の膜性腎症であった。患者はプレドニゾンに対する拒否感が強く CyA で治療することとなった。また、T-Chol 400~440 mg/dl と高値のためシンバスタチン 5 mg が開始された。CyA 血中濃度は平均 138.3 ng/ml と良好に保たれ、尿蛋白は減少し同時に RA のための膝の痛みも改善してきた。しかし、シンバスタチンのみではコレステロールを十分コントロールできなかったため、プロブコール 500 mg が追加された。CyA 血中濃度の低下が

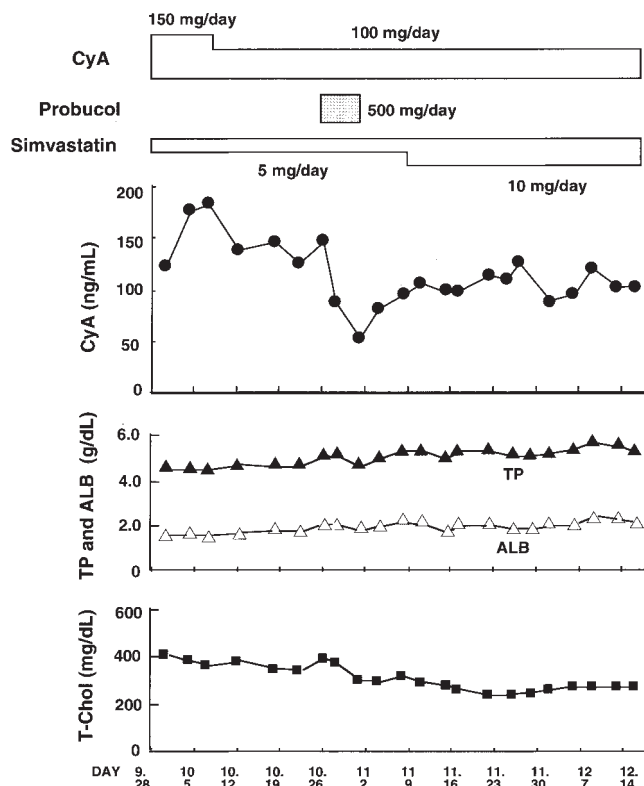


Fig. Effect of probucol on the serum concentrations of cyclosporin A in a patient with nephrotic syndrome (case 3: membranous nephropathy, rheumatoid arthritis)

Concentration changes of serum protein (TP), albumin (ALB), and total cholesterol (T-Chol) are also shown.

予想されたため、慎重に血中濃度モニタリングを行った。CyA 血中濃度は併用4日目には87 ng/ml、8日目には53 ng/mlに低下したためプロブコールの投与を中止した。中止後、CyAの血中濃度は徐々に上昇し、10日後には105 ng/mlまで回復したが、併用前に比較して若干低値で安定した。尿蛋白は3 g/day前後で安定したため、CyA有効と判断され退院となった。

#### 【症例4】 48歳、男性、巣状糸球体硬化症

プレドニゾロンで治療していたものの治癒と再発を繰り返していたため、プレドニゾロンとCyAの併用を開始した。T-Chol 500 mg/dl以上が持続するため、プラバスタチン10 mgを開始しLDL-apheresisも施行された。LDL-apheresis中は、コレステロール値は大きく低下したが、CyA血中濃度も目標より低値を示し、蛋白尿の改善は顕著ではなかった。LDL-apheresis終了後は依然としてコレステロール値が高いため、プロブコール500 mgの併用を試みることとなった。併用時にはコレステロール値はわずかに減少したが、ばらつきはあるものの150~200 ng/ml

程度にコントロールされていたCyA血中濃度が、併用1週間後には85 ng/mlまで低下した。併用と同時にCyA投与量が250 mgから200 mgに減量されたことを考慮しても、明らかに相互作用が認められたためプロブコールの使用を中止した。使用中止後には、CyA血中濃度はほぼ併用前値まで回復した。その後、ネフローゼ症候群は徐々に回復に向かい、プレドニゾロンとCyAを併用し、CyA血中濃度150~200 ng/mlを維持して退院となった。

【症例5】 27歳、男性、微小変化型ネフローゼ症候群  
ネフローゼ症候群のため入院、腎生検にて微小変化型と診断された。ステロイド治療によく反応し、約3カ月間の入院治療により緩解に至り退院となった。その後外来でフォローされていたが、約2カ月後に再び体重増加と尿蛋白(3+)出現のためCyA投与が開始された(2月25日)。高コレステロール血症に対しては、当初から継続してシンバスタチン5 mgを服用していたが、4月21日にCPKが579 IU/lと上昇していたためシンバスタチンは休薬となった。5月19日、CPKは85 IU/lと低下したが、T-Cholは389 mg/dlと上昇したため、プロブコール500 mgが処方された。直前のCyA投与量は250 mgで血中濃度は124 ng/mlであった。6月16日はCyA血中濃度53 ng/ml、T-Chol 351 mg/dlであった。CyAを250 mgから300 mgに増量したが、7月14日の血中濃度は73 ng/mlと低値のままであったためプロブコールを中止した。その結果、8月4日には155 ng/mlまで回復し、その後も9月1日146 ng/ml、9月14日187 ng/mlと安定していた。10月27日尿蛋白0.04 g/dayと緩解に至ったためCyAを200 mgに減量した。

#### 2. Cmin/Doseに対するプロブコールの影響

プロブコール併用時におけるCyAのCmin/Dose (ng/ml/mg)は各症例とも非併用時に比較して低下した(Table)。併用による血中濃度の低下、あるいは併用中止による血中濃度の回復が完全に現れるまでに4~7日程度を必要とした。そのため併用開始直後および併用中止直後の値は除外した。CyA投与量は症例によって100 mgから300 mgまで幅があり、また同一症例でも変更した例があった。また、プロブコールは症例1では250 mg、他の4症例は500 mgであった。各症例における併用時Cmin/Doseの非併用時Cmin/Doseに対する割合を求めたところ、0.43~0.64(0.54±0.09: mean±SD)であった。5症例は条件の違いがあるにもかかわらず、ほぼ同程度の低下率を示した。

**Table Change of Cmin/Dose of cyclosporin A with or without probucol in the treatment of nephrotic patients**

| Case | Dose of CyA (mg/day) | Dose of PB (mg/day) | Cmin/Dose (ng/ml/mg) |                    | Ratio |
|------|----------------------|---------------------|----------------------|--------------------|-------|
|      |                      |                     | without PB           | with PB            |       |
| 1    | 150~300              | 250                 | 0.46±0.04 (n=6)      | 0.27±0.04 (n=12)** | 0.59  |
| 2    | 150                  | 500                 | 0.54±0.20 (n=10)     | 0.31±0.07 (n=5)*   | 0.57  |
| 3    | 100                  | 500                 | 1.14±0.18 (n=16)     | 0.53 (n=1)         | 0.46  |
| 4    | 200~300              | 500                 | 0.75±0.26 (n=11)     | 0.48±0.09 (n=4)*   | 0.64  |
| 5    | 250~300              | 500                 | 0.53±0.06 (n=4)      | 0.23 (n=2)         | 0.43  |

CyA : cyclosporin A, PB : probucol, Cmin : trough concentrations of CyA,

Ratio : (Cmin/Dose with PB)/(Cmin/Dose without PB)

\*\* p<0.001, \* p<0.05, significantly different from the corresponding value without PB

## 考 察

CyA は、臓器移植後の拒絶反応抑制を目的として用いられるだけでなく、ベーチェット病、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群などの免疫機能異常の関与する疾患に対して広く用いられている。本剤の体内動態は個体間・個体内変動が大きく、使用に際しては頻繁な血中濃度測定とその結果に基づいた投与量調節が必要である。それにもかかわらず、血中濃度の変動が大きく、予測から大きくはずれた値が得られることがしばしばある。血中濃度変動の原因の一つとして、サンディミュン® の吸収が不安定なことがあげられ、食事内容や服用時間が影響していることが考えられる。このような状況下のため、長期的に CyA の血中濃度モニタリングを行うことによって初めて相互作用の評価が可能となった。

ネフローゼ症候群の治療に CyA の使用を開始した当初は、ほとんどの症例で血中濃度は予測よりも低値を示したが、その原因については不明であった。ネフローゼ患者の特徴として、低アルブミン血症、高コレステロール血症があげられる。CyA は、血液中では主にリポ蛋白および赤血球中に分布するといわれているため、血清脂質濃度や赤血球濃度が何らかの影響を及ぼしているのではないかと考えたが、これらの値と血中濃度の間に相関関係は見出せなかった。ただし、症例 3 においてプロブコール併用中止後の血中濃度が併用前のレベルまで回復しなかったのは、同時期に血清コレステロールが低下してきたことと関連があるのかもしれない。今回は示さなかったが、CyA 導入から退院まで連続してプロブコールが使用されたケースが数例あった。それら症例の CyA 血中濃度は投与量に比して相対的に低値で、測定値が予測から大きくはずれた原因の一

つにこのプロブコールの関与があったものと考えられる。本報告では、ネフローゼ症候群患者において、プロブコールの併用時には CyA (サンディミュン®) の血中濃度は、Cmin/Dose として評価すると非併用時の 0.54±0.09 と低値を示した。5 症例は投与量など条件の違いにもかかわらず同程度の低下を示した。いずれの症例でも、CyA の増量のみでは対応できないと判断しプロブコールの使用を中止した。

CyA 血中濃度に対するプロブコールの影響は、心臓移植、腎移植患者においてこれまでにすでに報告されている<sup>4-7)</sup>。木全らの報告によると、腎移植患者においてプロブコールは併用 1 カ月後の CyA 血中濃度を約 30% 低下させた。CyA の増量を考慮する必要があるが、脂質代謝異常に対しては有用な薬剤であると評価している<sup>8)</sup>。また、近年プロブコールの抗酸化作用によるとされる血管保護作用なども注目されてきている<sup>9)</sup>。一方、Sugimoto らは、ラットを用いた実験で、CyA の経口投与時と静脈内注射時でプロブコールの影響を比較すると、経口投与時にのみプロブコールは CyA 血中濃度を低下させたため、相互作用の発現は吸収過程であろうと結論し、そのときの bioavailability の低下は 33% と報告している<sup>10)</sup>。本報告の症例では、すべての患者がプロブコールと CyA を同時あるいは 2 時間以内に服用していた。CyA の腸管吸収をプロブコールが何らかの機序により阻害するのであれば、服用時間を 4 時間以上離すことによって相互作用を避けることができるかもしれない。

今回使用している CyA はサンディミュン® であり、これは難吸収性の油性製剤であるため、吸収には胆汁酸の存在を必要とする。最近ネオオーラル® が発売されたが、この薬剤はマイクロエマルジョン化されており、吸収に胆汁酸

を必要とせず、これまでのサンディミュン® に比べて安定した吸収性を示すといわれている。プロブコールが胆汁酸の排泄を減少させ、結果として CyA の吸収が抑制された可能性も考えられるが、プロブコールがヒトにおいて胆汁酸組成に影響を与えないことが報告されており<sup>11)</sup>、今回の相互作用の機序は胆汁酸不足による吸収の低下ではないものと推察される。今後、CyA を投与する場合、サンディミュン® からネオオーラル® に使用動向が変化するものと考えられる。今回の相互作用が、CyA に対する固有のものであるか、あるいはサンディミュン® という剤型に密接に関係しており、剤型を替えることによってこの相互作用が消失するかについては、今後の検討課題である。

## 結 語

本研究結果を要約すると、ネフローゼ症候群の治療において高コレステロール血症の治療は重要であるが、プロブコールは CyA (サンディミュン®) の血中トラフ濃度をほぼ 1/2 に低下させることが明らかとなった。ゆえに、ネフローゼ症候群の治療に CyA を用いる場合は、高コレステロール血症の治療には HMG-CoA 還元酵素阻害薬を用いることが望ましいが、止むを得ずプロブコールを使用する場合には、頻繁に CyA 血中濃度モニタリングを行いながら CyA の増量を考慮する必要がある。

## 文 献

- 丸山啓輔, 宮武伸行, 小川大輔, 平柳恵太, 岸田雅之, 北村賢一, 長宅芳男, 佐藤 稔, 柏原直樹, 榎野博史. シクロスポリンと LDL 吸着療法との併用により寛解したステロイド抵抗性微小変化型ネフローゼ症候群の 1 例. 腎と透析 1997; 43: 289-92.
- 岡田知也, 高橋 創, 小倉 誠, 中尾俊之, 清水 亨. LDL 吸着療法を契機にシクロスポリンが奏功したステロ

イド抵抗性微小変化型ネフローゼ症候群の一例. 日腎会誌 1996; 38: 46-51.

- Muso E, Mune M, Fujii Y, Imai E, Ueda N, Hatta K, Imada A, Miki S, Kuwahara T, Takamitsu Y, Takemura T, Tsubakihara Y, For the Kansai-FGS-Apheresis Treatment Study Group. Low density lipoprotein apheresis therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999; 56: S122-5.
- 竹 三郎, 八木静男, 常磐光弘, 今村厚志, 松迫哲史, 大井好忠. ProbucoI 投与による CyA 血中濃度低下の経験. 移植 1993; 28: 570-1.
- 八田光弘, 野々山真樹, 華山直二, 星 浩信, 盆子原幸弘, 小柳 仁. 海外にて心臓移植を受けた 1 例—術前術後管理に関する考察—. *日胸外会誌* 1994; 42: 267-72.
- Gallego C, Sanchez P, Planells C, Sanchez S, Monte E, Roma E, Sanchez J, Pallardo LM. Interaction between probucol and cyclosporine in renal transplant patients. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 940-3.
- Sundararajan V, Cooper DKC, Muchmore J, Manion CV, Liguori C, Zuhdi N, Novitzky D, Chen PN, Boume DWA, Corder CN. Interaction of cyclosporine and probucol in heart transplant patients. *Transplant Proc* 1991; 23: 2028-32.
- 木全 司, 荒川利治, 打田和治, 富永芳博, 幅 俊人, 片山昭男, 一森敏弘, 山田和弘, 日比八束, 佐藤哲彦. 腎移植後高コレステロール血症に対するプロブコールの臨床的効果. *今日の移植* 1999; 12: 177-81.
- Tardif JC, Coté G, Lespérance J, Bourassa M, Lambert J, Doucet S, Bilodeau L, Nattel S, Guise P, For the Multivitamins and ProbucoI Study Group. ProbucoI and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1997; 337: 365-72.
- Sugimoto K, Sakamoto K, Fujimura A. Decrease in oral bioavailability of cyclosporin A by coadministration of probucol in rats. *Life Sci* 1997; 60: 173-9.
- 平川秀紀, 阿部隆三, 佐野隆一, 今野保敏, 金沢義彦, 小泉 勝, 後藤由夫. ProbucoI の家族性高コレステロール血症患者の胆汁中脂肪に及ぼす影響. *動脈硬化* 1983; 11: 677-81.