

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—マイクロエマルジョン製剤(ネオーラル[®])を使用した場合

若杉博子* 芳本真理 小野孝彦** 武曾恵理
乾 賢一*

Effect of probucol on the blood concentration of cyclosporin A in patients with nephrotic syndrome : A case study with a microemulsion formulation (Neoral[®])

Hiroko WAKASUGI*, Mari YOSHIMOTO, 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

Cyclosporin A (CyA) is used frequently in the treatment of steroid-resistant or recurrent cases with nephrotic syndrome. Recently, a new microemulsion formulation of CyA (Neoral[®]) has been developed and used preferably because of a more stable bioavailability than an oily formulation (Sandimmun[®]). Nephrotic syndrome accompanies hyperlipidemia, and probucol is used in cases showing inadequate effects or some adverse reactions under therapy with HMG-CoA reductase inhibitors. We reported previously that combined use of probucol caused a decrease in blood concentrations of CyA to about half of those without probucol.

In the present study, we evaluated the influence of probucol on the blood concentrations of CyA in patients with nephrotic syndrome following Neoral[®]. Coadministration of Neoral[®] and probucol decreased the blood concentrations of CyA to approximately 75% of the levels before combined use. The change of blood CyA concentrations appeared to be smaller compared to those in cases with Sandimmun[®].

Based on the present findings, we suggest that Neoral[®] should be used preferentially instead of Sandimmun[®] when the concomitant use of probucol is required, and that optimal dose adjustment of CyA is needed by frequent monitoring of CyA blood concentrations.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 792-797.

Key words : cyclosporin A, microemulsion, probucol, drug interaction, nephrotic syndrome

緒 言

ネフローゼ症候群の病因は多岐にわたるが、多くの場合免疫系の異常が関与しているため、副腎皮質ホルモン剤がしばしば治療の第一選択薬となる。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ことが多く、近年、シクロスポリン(CyA)の有効性が認められ使用が増加している。

一方、ネフローゼ症候群の病態の一つである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いわれている。また、高コレステロール血症下ではCyAが効きにくく、副作用も出にくいことが指摘されている^{1,2)}。例えば巣状糸球体硬化症の場合、LDL吸着カラム療法(LDL-apheresis)を行うことによって、ネフローゼ症候群の改善やCyAの効果が増大することが報告されている³⁾。このような点から、ネフロー

Table 1. Characteristics of the patients at the start of this study

Patient	Age (year)	Sex	Disease	Dose of PSL (mg/day)	Dose of CyA (mg/day)	Dose of PB (mg/day)	HMG-CoA reductase inhibitor	TP (g/dl)	Alb (g/dl)	Scr (mg/dl)	T-Chol (mg/dl)	U-P (g/day)
1	49	M	FGS	10	300	0	+	3.9	1.7	1.1	438	6~7
2	49	F	MCNS	40	0	0	+	3.5	2.3	2.8	361	20.7
3*	29	M	MCNS	15	200	0	-	5.9	3.9	0.9	386	0.5
4*	20	F	MN	10	300	500	+	6.2	4.1	0.6	176	0.7

PSL : prednisolone, CyA : cyclosporin A (Neoral[®]), PB : probucol, TP : total protein, Alb : serum albumin, Scr : serum creatinin, T-Chol : total cholesterol, U-P : Urinary protein, PGS : focal glomerulosclerosis, MCNS : minimal change nephrotic syndrome, MN : membranous nephropathy

* Patients 3 and 4 showed ameliorated nephrotic syndrome at the start of this study by combined treatment of PSL and CyA.

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、単剤での効果には限界があり、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、作用機序の異なるプロブコールが併用されることがある。われわれは、ネフローゼ症候群患者に CyA とプロブコールを併用すると、CyA 血中濃度が併用前の約 50% に低下することを報告した⁴⁾。ただし、そのときの患者はすべて CyA としてサンディミュン[®] を使用していた。

CyA は、脂溶性が高く水に難溶性の化合物である。従来から使用されているサンディミュン[®] は油をベースにした油性製剤であり、消化管内において乳化されて吸収される。サンディミュン[®] の吸収は個体内および個体間変動が大きく、食餌や胆汁酸の影響を受けやすいことが知られている。これらの欠点を補うべく開発されたネオオラル[®] はマイクロエマルジョン化された製剤で、消化管内で速やかにマイクロエマルジョンを形成し、従来の油性製剤に比べ吸収が安定し、食餌や胆汁酸の影響を受けにくいといわれている^{5,6)}。そのため、最近ではマイクロエマルジョン製剤の使用頻度が高くなっている。そこで今回、CyA としてネオオラル[®] を使用した場合、プロブコールとの併用が CyA 血中濃度に及ぼす影響について検討した。

対象と方法

1. 対象

2000 年から 2001 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 (ネオオラル[®]) 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を使用した 4 名の患者について解析した。研究開始時の患者背景を

Table 1 にまとめたが、4 名のそれまでの臨床経過の概略は以下の通りである。

症例 1 は 49 歳男性、巣状糸球体硬化症である。プレドニゾロンと CyA (ネオオラル[®]) 併用後いったんは緩解に至ったが、再発し入院となった。フルバスタチン 60 mg/日を継続服用していたが、血清コレステロール値は高値のままであった。入院後 LDL-apheresis を施行し蛋白尿の改善が認められたが、終了後再びコレステロール値が上昇した。

症例 2 は 49 歳女性で、微小変化型ネフローゼ症候群である。プレドニゾロンが有効であったが、減量により再発を繰り返していたため当院に入院した。入院後高コレステロール血症に対してシンバスタチン 5 mg を開始した。

症例 3 は 29 歳男性で、微小変化型ネフローゼ症候群である。当院へ入院しプレドニゾロンでいったん緩解し退院となったが、再発のためプレドニゾロンとネオオラル[®] を外来にて併用していた。

症例 4 は 20 歳女性で、他院にて膜性腎症と診断された。プレドニゾロンに治療反応性が乏しく、当院外来受診前すでにネオオラル[®] の併用が開始され、高コレステロール血症に対しセリバスタチンとプロブコールが併用されていた。ネオオラル[®] 300 mg/日で CyA 治療濃度域に達していた。

なお、本研究に臨床検査値を用いることに関して、患者に説明し同意を得た。

2. 方法

CyA (ネオオラル[®]) の投与量は 1.5~3 mg/kg/day を基準とし、血中トラフ濃度 100~150 ng/ml を目標にコントロールした。症例 2 以外は、血中濃度に基づいて随時投与量を変更したため、200 mg から 350 mg までと幅がある。プロブコールは、全症例において 250 mg を 1 日 2 回朝夕食後服用とした。

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について検討した。ただし、症例1の LDL-apheresis 施行中の値、および症例2のフルコナゾール併用中の値は除外した。さらに血中濃度(トラフ値)を CyA の投与量で割った値 Cmin/Dose(ng/ml/mg)を求め、相互作用による血中濃度の低下率を算出した。

ネフローゼ症候群の病状の指標として、尿蛋白(U-P)、血清総蛋白(TP)、Albumin(Alb)、および総コレステロール(T-Chol)値の変動を追跡した。

結 果

各症例について、プロブコール投与による CyA の血中濃度および効果に対する影響を記す。

症例1は、ネオーラル® 250 mg 投与中にプロブコール併用を開始した。CyA 血中濃度は徐々に低下し、ネオーラル® を 350 mg/日に増量しても 150 ng/ml を超えることはなかった。プロブコールを中止すると CyA 血中濃度は上昇し始め、3週間後には 253 ng/ml まで上昇した。ネオーラル® を 250 mg/日まで減量したが、血中濃度は 150~200 ng/ml に保たれ、尿蛋白 1.0 g/日程度にコントロールすることができた。

症例2は、当院入院後ネオーラル® の併用を開始した。その後の経過は Fig. に示す。ネオーラル® の投与量 200 mg/日で CyA 血中濃度は 100~120 ng/ml と良好に保たれていたが、プロブコールを追加したところ CyA 血中濃度は併用前の 70~80% に低下した。その後、一時真菌感染が疑われフルコナゾールを投与すると、CyA 血中濃度は直ちに約 1.5 倍に上昇し、中止すると低下した。その後、高コレステロール血症が改善したためプロブコールを中止したが、すぐには CyA 血中濃度に変化は認められなかった。しかし、14日目頃から徐々に上昇がみられた。併用前のレベルには至らなかったが、尿蛋白は 1.8 g/日と減少し退院となった。

症例3は以前シンバスタチンにより creatine kinase (CK) が上昇したことがあるため、高コレステロール血症に対しプロブコールを開始した。CyA 血中濃度は徐々に低下したが、プロブコールの中止は行わずネオーラル® を 200 mg から 300 mg へ増量した。尿蛋白は 0.1~0.2 g/日に保たれた。

症例4は当院に転院後、ネオーラル® 300 mg/日にてプ

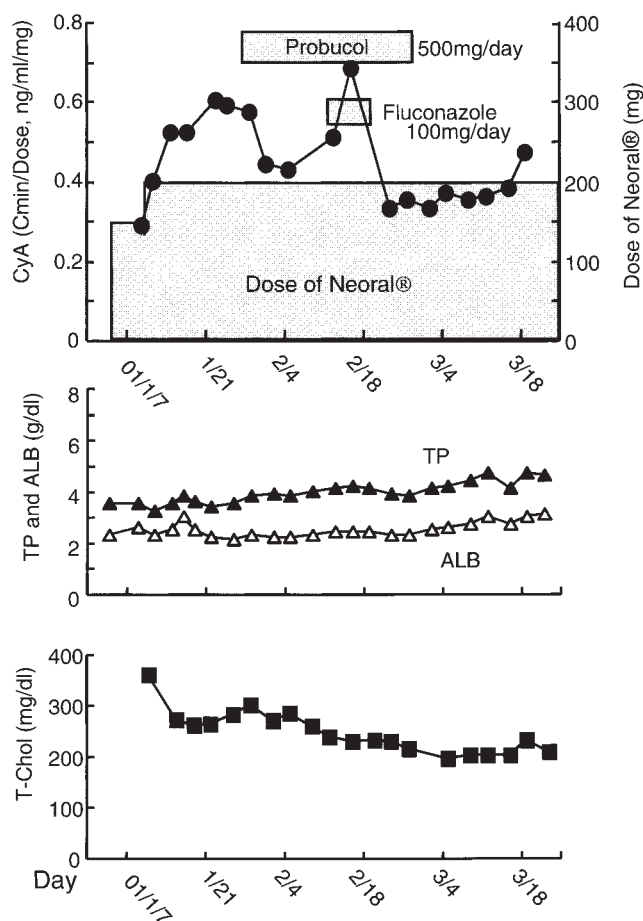


Fig. Effect of probucol on the serum concentrations of cyclosporin A in a patient with nephrotic syndrome (case 2: minimal change type), who was given a microemulsion formulation (Neoral®)

The serum concentrations of cyclosporin A are shown as Cmin/Dose(ng/ml/mg) (●—●). Concentration changes of serum protein(TP)(▲—▲), albumin(ALB)(△—△), and total cholesterol(T-Chol)(■—■) are also shown.

ロブコールを中止したが、ネオーラル® を 200 mg/日に減量しても、CyA 血中濃度は良好に保たれ、尿蛋白 0.04~0.08 g/日にて現在に至っている。

本研究終了時、各症例ともネフローゼ症候群は緩解に至っており、その時点での CyA 投与量と血中濃度および関連臨床検査値を Table 2 に示した。

CyA としてネオーラル® を使用した場合の、各症例におけるプロブコール非併用時および併用時の CyA 血中濃度を Cmin/Dose(ng/ml/mg)として Table 3 に示した。プロブコール併用時の CyA の Cmin/Dose は、非併用時の 0.70~0.83 倍(0.75±0.06: mean±SD)であった。併用時に

Table 2. Medical doses and laboratory findings at the end of this study

Patient	Dose of PSL (mg/day)	Dose of CyA (mg/day)	Dose of PB (mg/day)	Cmin of CyA (ng/ml)	TP (g/dl)	Alb (g/dl)	Scr (mg/dl)	T-Chol (mg/dl)	U-P (g/day)
1	10	250	0	165	6.0	3.4	0.7	238	1.2
2	20	200	0	93	4.7	3.0	1.1	207	1.8
3	20	300	500	94	5.8	3.8	0.9	289	0.1
4	10	200	0	73	6.8	4.4	0.7	150	0.08

PSL : prednisolone, CyA : cyclosporin A(Neoral[®]), PB : probucol, Cmin : trough concentrations of CyA

TP : total protein, Alb : serum albumin, Scr : serum creatinine, T-Chol : total cholesterol, U-P : Urinary protein

Table 3. Changes of Cmin/Dose of cyclosporin A(Neoral[®]) with or without probucol

Patient	Dose of CyA (mg/day)	Dose of PB (mg/day)	Cmin/Dose(ng/ml/mg)		Ratio
			without PB	with PB	
1	250~350	500	0.69±0.21(n=14)	0.48±0.09(n=13)*	0.70
2	200	500	0.46±0.10(n=9)	0.38±0.06(n=4)	0.83
3	200~300	500	0.39(n=1)	0.29±0.07(n=6)	0.73
4	200~300	500	0.37±0.03(n=3)	0.28±0.10(n=2)	0.74

CyA : cyclosporin A(Neoral[®]), PB : probucol, Cmin : trough concentrations of CyA, n : number of measurements.

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

Patient 1(2001/3/28~8/10, coadministration of probucol : 6/5~7/11)

Patient 2(2001/1/15~3/19, coadministration of probucol : 1/26~2/26)

Patient 3(2000/11/23~2001/6/25, coadministration of probucol : 12/22~)

Patient 4(2001/1/22~5/18, coadministration of probucol : ~2001/3/8)

* p<0.01, significantly different from the corresponding value without PB

はどの症例も同程度の低下率を示しているが、症例1のみ有意差が認められた。

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までの期間は、4日(症例1)から3週間程度(症例2)を要する場合などさまざまであった。しかし、サンディミュン[®]を使用した場合の結果と整合性をとるため、併用開始直後および併用中止直後の値以外はすべて解析に使用した。

考 察

プロブコールがCyA血中濃度を低下させることは、心臓移植患者、腎移植患者においてこれまでに報告されている⁷⁻¹¹⁾。われわれは前報で、ネフローゼ症候群患者においてCyAとしてサンディミュン[®]を使用し、Cmin/Doseとして評価したCyA血中濃度が、プロブコール併用によって非併用時の約50%に低下したことを報告した⁴⁾。そのときの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率を示し、また、影響が出現するのは併用後1週間以内であった。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。

今回われわれは、ネオーラル[®]を用いた場合のプロブコールの影響について検討した。その結果、プロブコールとCyAの相互作用は、ネオーラル[®]ではサンディミュン[®]ほど顕著ではなく、約75%への低下にとどまったことから、この相互作用は剤形に依存することがわかった。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ことから、相互作用の発現は吸収過程であろうと推察している¹²⁾。

近年、プロブコールはその抗酸化作用によるとされる血管保護作用などが見直され注目されている¹³⁾。プロブコールは水に難溶性の物質で、腸管からの吸収率は数%にすぎないと推定されている。その吸収には胆汁酸の存在を必要とし、絶食時に比べ高脂肪食を摂取した後では、プロブコールAUCは約4.5倍に増加することが報告されている¹⁴⁾。

われわれは、今回の結果をもとに相互作用メカニズムを明らかにするため、ラットを用いてサンディミュン[®]とネオーラル[®]のCyA血中濃度に及ぼすプロブコールの影響

について比較検討した¹⁵⁾。両剤をコーン油に溶解して投与した場合、プロブコールの前投与により CyA の AUC はそれぞれコントロールの 26%、41% に低下した。しかし、ネオール® を生理食塩水に溶解して投与した場合、プロブコールは CyA の AUC に影響を与えなかった。一方、CyA の排泄速度に対してはどのような条件でもプロブコールは影響を及ぼさなかった。また、プロブコールは CyA の水への溶解性を 49% まで低下させた。したがって、CyA とプロブコールの相互作用は主に、プロブコールの存在によって CyA の溶解性が低下したために、CyA の吸収低下が生じたものと推論された¹⁵⁾。これらの実験結果は、今回の臨床症例の機序を説明しうると考えられる。すなわち、脂溶性の高い薬剤であるプロブコールとサンディミュン® が同時に腸管内に存在すると、CyA の水への溶解性の低下や、あるいは CyA とプロブコール間での胆汁酸可溶化過程における競合が生じるのかもしれない。これに対して、ネオール® はすでにマイクロエマルジョン化されているためプロブコールの影響を受けにくいものと考えられる。また、プロブコールの投与時間を CyA と離すことによって相互作用を避けることができるのではないかと考えられるが、プロブコールの吸収には時間がかかり、体内蓄積性があることが報告されている¹⁶⁾。また、動物実験では腸肝循環することが知られていることから¹⁷⁾、投与間隔を数時間離しても相互作用を避けることは難しいと思われる。

サンディミュン® に比べネオール® の場合には、プロブコールとの相互作用が CyA 血中濃度の変化として現れるのに時間を要することが多かった。これは、プロブコールが体内蓄積性があり、消失にも長時間を要するという特性と関連すると思われる¹⁶⁾。ネオール® を使用した 4 症例ともプロブコール併用によって CyA 血中濃度は低下傾向を示しており、その比率は 0.70~0.83 とほぼ同程度であった。プロブコールとネオール® を併用する場合も、サンディミュン® を用いたときと同様、随時 CyA の血中濃度をモニタリングし、状況に応じ併用を中止するか、あるいはネオール® の増量を行う必要があると考えられる。

結 語

プロブコールと CyA の相互作用は、ネオール® ではサンディミュン® ほど顕著ではなく、この相互作用は剤形に依存することがわかった。CyA で治療中のネフローゼ症候群患者の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ほうがよいが、何らかの理由でプロブコールを併用する場合には、ネオール® を用いたほうが相互作用を軽度にとどめることができると考えられる。しかし、CyA 血中濃度モニタリングを随時行い、状況に応じてネオール® の増量を考慮する必要がある。

文 献

1. Ingulli E, Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1820-5.
2. de Groen PC, Wiesner RH, Krom RAF. Cyclosporine A-induced side effects related to a low total serum cholesterol level: an indication for a free cyclosporine A assay? *Transplant Proc* 1988; 20(Suppl 2): 374-6.
3. 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.
4. 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. 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. *日腎会誌* 2001; 43: 595-9.
5. Kovarik JM, Mueller EA, van Bree JB, Arns W, Renner E, Kutz K. Within-day consistency in cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation in renal transplant patients. *Therap Drug Monit* 1994; 16: 232-7.
6. Mueller EA, Kovarik JM, van Bree JB, Grevel J, Lucker PW, Kutz K. Influence of a fat-rich meal on the pharmacokinetics of a new oral formulation of cyclosporine in a crossover comparison with the market formulation. *Pharm Res* 1994; 11: 151-5.
7. 竹 三郎, 八木静男, 常磐光弘, 今村厚志, 松迫哲史, 大井好忠. Probuco 投与による CyA 血中濃度低下の経験. *移植* 1993; 28: 570-1.
8. 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.
9. Gallego C, Sanchez P, Planells C, Sanchez S, Monte E, Roma E, Sanchez J, Pallardo LM. Interaction between probuconol and cyclosporine in renal transplant patients. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 940-3.
10. Sundararajan V, Cooper DKC, Muchmore J, Manion CV, Liguori C, Zuhdi N, Novitzky D, Chen PN, Boume DWA, Corder CN. Interaction of cyclosporine and probuconol in heart transplant patients. *Transplant Proc* 1991; 23: 2028-32.
11. 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.
12. 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.
 13. Tardif JC, Coté G, Lespérance J, Bourassa M, Lambert J, Doucet S, Bilodeau L, Nattel S, Guise P, For the Multivitamins and Probuco Study Group. Probuco and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 365-72.
 14. 飯島 肇, 徳永 彦. 高脂血症治療剤(Probuco)の血漿中濃度測定, 絶食時投与と高脂肪摂取時投与の血漿中濃度の比較. *基礎と臨床* 1992 ; 26 : 1085-7.
 15. Jiko M, Yano I, Wakasugi H, Saito H, Inui K. Evaluation of Pharmacokinetic Interaction between Cyclosporin A and Probuco in Rats. *Pharm Res* 2002 ; 19 : 1362-7.
 16. 近藤和雄, 加々美明彦, 宮島恵美子, 多田紀夫, 石川俊次, 中村治雄, 立沢晴男, 鈴木智義, 蒔田信也, 森田誠治. Probuco投与による血漿内薬物濃度と脂質の変動. *Prog Med* 1982 ; 2 : 962-7.
 17. Heeg JF, Hiser MF, Satonin DK, Rose JQ. Pharmacokinetics of probuco in male rats. *J Pharm Sci* 1984 ; 73 : 1758-63.