

〈抄録〉 第 22 回 日本臨床薬理学会年会 2001 年 12 月 14~15 日 横浜

ステロイド剤のパルス療法時の 血中タクロリムス濃度低下要因の解明

寺田 愛*¹ 嶋田 努*¹ 金子 寛子*¹
 打和 寿子*¹ 横川 弘一*¹ 鍛冶 恭介*²
 金子 周一*² 小林 健一*² 宮本 謙一*¹

【目的】4年前に生体肝移植を受けた患者(20歳、男性)は、タクロリムス(FK506)3 mg/day服用していたが、倦怠感、胆道系酵素の上昇など、拒絶反応が疑われたため、さらにメチルプレドニゾン(以下MPSL)1日625 mg/dayのパルス療法を3日間行った。その結果、10~11 ng/mLにコントロールされていた血中FK506のトラフ値が3 ng/mL程度にまで低下したため、投与量の変更を検討されたが、変更なしに経過観察したところ、11日後にはパルス前のレベルに回復した(Fig. 1)。FK506はP-糖タンパ

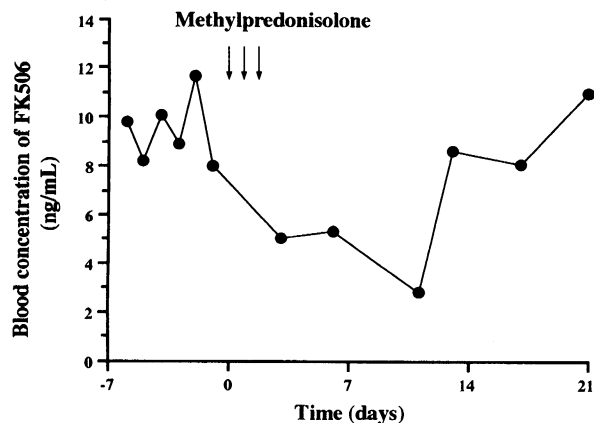


Fig. 1. Effect of steroid hormone on the blood concentration-time course of FK506 in a patient received FK506 orally (3 mg/day, daily). In a patient is administering FK506 (3 mg/day, 2 times a day) orally for immunotherapy, the pulse therapy of methylprednisolone (625 mg/day, i.v. infusion) was carried out for 3 days. The time course shows based on day that the steroid pulse therapy is instituted.

ク(P-gp)の基質であり、腎臓、肝臓、小腸や脳内の脈絡叢などの正常組織で発現しているP-gpによりFK506の体内動態が影響を受けていることが考えられる。また、FK506は、薬物代謝酵素チトクロムP450のCYP3A4(ラットでは、その分子種はCYP3A2に相当する)によって代謝される。一方、副腎皮質ステロイドは、FK506と同様、P-gpやCYP3Aの基質となるが、mdr1aやCYP3Aを誘導することも知られている。そこで、本症例でみられたステロイド剤投与によるFK506の血中濃度の低下要因について、動物実験により検討した。

【方法】Wistar系雄性ラットに、デキサメタゾン(DEX)を低投与量(1 mg/day)あるいは高投与量(75 mg/day)を腹腔内に4回連日投与した。DEX最終投与1.5時間あるいは1、2週間後にFK506(2 mg/kg)を静脈内あるいは経口投与し、血中濃度を測定した。また、肝臓、小腸におけるmdr1aとCYP3A2 mRNAの発現量の変化もあわせて検討した。

【結果】DEX低投与量群では、肝臓、小腸でmdr1a mRNA、P-gpの発現が、DEX投与回数依存的に増加していた。静脈内投与後の血中FK506濃度推移はコントロール群と差はなかったが、経口投与では有意に低値で推移した(Fig. 2-a)。一方、DEX高投与量群では、肝臓、小腸においてmdr1a mRNAのみならずCYP3A2 mRNAの発現もDEXの投与回数依存的に増加していた。静脈内投与時の血中

*¹ 金沢大学医学部附属病院薬剤部
〒920-8641 金沢市宝町13-1

*² 金沢大学医学部附属病院第一内科

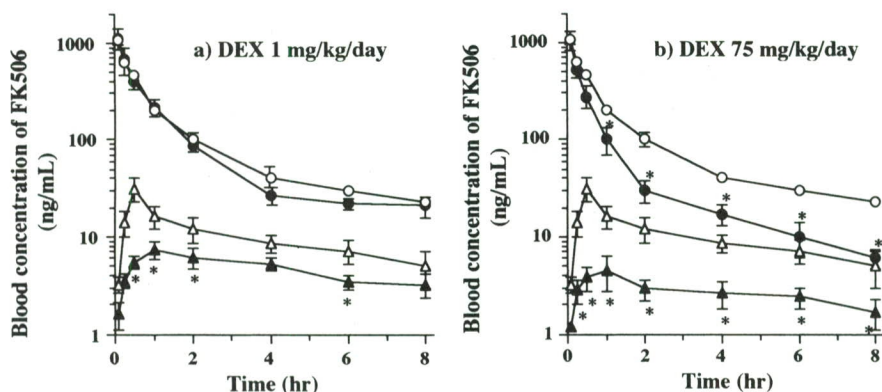


Fig. 2. Blood concentration-time courses of FK506 after i.v. or p.o. administration of FK506 (2 mg/kg) in untreated- and DEX (1 or 75 mg/kg/day, i.p., daily) treated rats. Rats were treated daily for 4 days with DEX prior to the FK506 administration. FK506 was administered at 1.5 hr after the last administration of DEX. Each point and bar represents the mean \pm S.E. of three rats; i.v. (\circ) and p.o. (\triangle) administration in untreated rats; i.v. (\bullet) and p.o. (\blacktriangle) administration in DEX-treated rats.
*Significantly different from untreated rats at $P < 0.05$.

FK506 濃度推移はコントロール群に比べて有意に低く推移した (Fig. 2-b)。また、経口投与時の血中 FK506 濃度推移は低投与量群に比べ、更に低く推移した。静脈内投与時において低投与量群の AUC 値はコントロール群に比較して、変化はなかったが、高投与量群では有意に低下し、全身クリアランスも有意に上昇した。一方、経口投与時の AUC 値はコントロール群に比較して低投与量群では約 1/2、高投与量群では約 1/4 と低下した。またバイオアベイラビリティはいずれの場合も約 1/2 以下に低下した。また、DEX 投与期間終了後、誘導されていた mRNA の発現量および低下していた血中 FK506 濃度推移は約 2 週間でコントロールレベルに回復した。

【考察】DEX 低投与量群では小腸上皮細胞の P-gp が誘導され、FK506 の消化管からの吸収が抑制されたために、バイオアベイラビリティは低下したと考

えられた。高投与量群では、P-gp と CYP3A2 が誘導され、吸収阻害と代謝亢進によるクリアランスの増加によりバイオアベイラビリティが低下したと考えられた。以上、述べたラットの実験結果は、免疫抑制療法を受けている生体肝移植患者において、維持されていた血中 FK506 濃度がステロイド剤のパルス療法により低下し、2 週間後には回復した症例と一致する結果であった。このことから、ヒトにおいてもラットと同様、ステロイド剤により P-gp や CYP3A が誘導されるために血中 FK506 濃度が低下したが、遺伝子発現量の低下とともに血中濃度も回復したものと考えられた。従って、FK506 などの免疫抑制療法を受けている患者にステロイド剤の大量投与を行う際には、少なくとも 2 週間は慎重な血中濃度モニタリングと投与設計の重要性を示唆している。