

Phenobarbital との相互作用によって Ciclosporin (CsA) 血清濃度低下を示した生体腎移植の 1 例

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

西岡 伯, 池上 雅久, 今西 正昭, 石井 徳味

植村 匡志, 国方 聖司, 神田 英憲, 松浦 健

秋山 隆弘, 栗田 孝

INTERACTION BETWEEN PHENOBARBITAL AND CICLOSPORIN FOLLOWING RENAL TRANSPLANTATION: A CASE REPORT

Tsukasa Nishioka, Masahisa Ikegami, Maszaki Imanishi,
Tokumi Ishii, Tadashi Uemura, Seiji Kunikata,
Hidcnori Kanda, Takshi Matsuura, Takahiro Akiyama
and Takashi Kurita

From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine

We report a case of decreased ciclosporin (CsA) trough level due to the interaction with phenobarbital after living renal transplantation in a 15-year-old male.

Two other cases prescribed valproate sodium as an anticonvulsant, showed no change in the plasma CsA levels. Therefore, it is necessary to recognize the drug interaction with CsA, and appropriate drug should be chosen in clinical renal transplantation.

(Acta Urol. Jpn. 36. 447-450, 1990)

Key words: Renal transplantation, Ciclosporin (CsA), Phenobarbital, Drug interaction

緒 言

Ciclosporin (以下 CsA と略す) の導入によって、腎移植の成績は飛躍的に向上している。しかしながら一方では、腎毒性などの副作用の問題から、その投与方法に関しては特に慎重にならなければいけない。現時点ではその指標として CsA 血中濃度が重視されているがその際、その他の薬剤との相互作用には十分な配慮が必要となる。今回著者らは、けいれん発作に対して phenobarbital を使用し、その CsA 血清濃度低下作用を確認しえた症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 15歳, 男児
体格: 身長 152 cm, 体重 55 kg
初診: 1987年 9月21日
主訴: 生体腎移植希望

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 4歳時に蛋白尿を指摘され、某院にて低形成腎と診断された。11歳時頃より総腎機能の低下が進行し、当院小児科へ精査目的で入院した。同科で両側低形成腎による慢性腎不全との診断を受け、生体腎移植を希望し当科を紹介された。けいれん発作を経験したことはなかった。

経過: 1988年 6月15日、母親を donor とする生体腎移植を施行した (Fig. 1)。ダイレクトクロスマッチは T, B, warm, B cold とともに陰性であった。術後1日目より尿量は 2,000 ml を越え、血清クレアチニンも順調に低下した。しかしながら、術後3日目に急激な腎機能低下とともに、意識消失を伴う強直性、間代性けいれんをきたした。頭部 CT からは脳出血を疑う所見もなく、非発作時の脳波には異常を認めなかった。また、術前およびこの経過中に高血圧は認めず、促進型急性拒絶反応に伴う脳浮腫によるてんかん発作と考えた。拒絶反応に対しては methylprednisolone

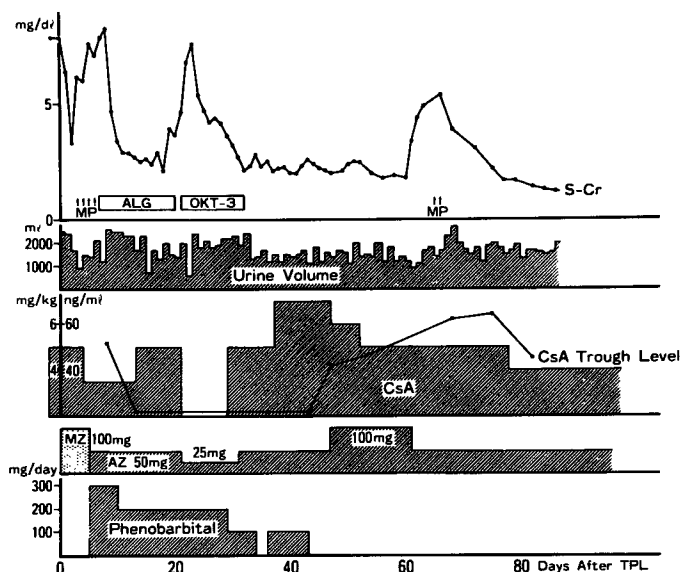


Fig. 1. Clinical course of the case

によるパルス療法, ALG 療法を施行するとともにてんかん発作の頻回の出現に対し, 術後6日目からは phenobarbital 300 mg/day を開始した。しかしながら術後18日目より再度急性拒絶反応が起こったため, OKT-3 を使用し効果を得た。てんかん発作は当初かなり頻回に出現したが, 移植腎機能の安定とともに徐々に消失し, 同時に phenobarbital も減量し, 術後44日目に中止した。この経過中 CsA trough level は, 血清 RIA 法により測定していたが, phenobarbital 投与期間中は 30 ng/ml 以下の低値を示した (Table 1)。このため一時 CsA の投与量を 10 mg/kg まで増量したが trough level の上昇はみず, phenobarbital 投与中止と同時に 50 ng/ml 前後の測定可能域に復帰した。その後術後62日目に急性拒絶反

応をきたしたが, methylprednisolone のパルス療法のみで寛解をみた。以後は順調に経過し, 移植後約10カ月を経過した現在, 血清クレアチニン値 1.5 mg/dl 前後の良好な移植腎機能を保っており, 外来経過観察中である。

考 察

CsA の導入で, その強力な免疫抑制作用により, 移植臓器の生着率は飛躍的に向上している。しかしその反面, 腎毒性などの副作用も大きな問題となっており, その使用には副作用の防止と免疫抑制効果の最適化の両者を満足しえる至適濃度の維持が必要となる。そのためには CsA 血中濃度のモニタリングは必要不可欠とされているが, その測定法に関しては未だ多くの問題点が残されている。

最近 われわれの施設においても, 全血検体を用いて CsA のベアレントのみを高い精度で測定可能な RIA キットに変更している。しかし測定法だけでなく, 血中濃度に直接影響を及ぼす併用薬剤に対する注意も怠ってはならない。CsA との相互作用をもつ薬剤は多数報告されており¹⁻³⁾ (Table 2), 中でも抗けいれん剤である phenytoin や phenobarbital は血中 CsA 濃度を低下させる作用が確認されている⁴⁻⁷⁾ またその作用は肝の microsome での cytochrome P-450 系の代謝活性が促進されることが関与しているとされている⁸⁾。本症例においても, phenobarbital 投与期間中 CsA trough level は 30 ng/ml 以下と

Table 1. Cyclosporin trough concentration with co-administration of phenobarbital

Days After TPL	CsA dose/day	Phenobarbital dose/day	CsA Trough Level
8	3mg/kg	—	57 ng/ml
13	3mg/kg	200mg	< 30 ng/ml
19	6mg/kg	200mg	< 30 ng/ml
35	6mg/kg	100mg	< 30 ng/ml
43	10mg/kg	100mg	< 30 ng/ml
47	10mg/kg	—	47 ng/ml
53	6mg/kg	—	51 ng/ml
68	6mg/kg	—	67 ng/ml
75	6mg/kg	—	69 ng/ml
82	4mg/kg	—	45 ng/ml

Table 2. Substantiated interactions with ciclosporin

Drugs Increasing the Serum Concentration of CsA	Drugs Decreasing the Serum Concentration of CsA	Drugs Causing Additive Nephrotoxicity
Ketoconazole	Phenytoin or phenobarbitone	Amphotericin B
Erythromycin	Rifampicin or isoniazid	Aminoglycosides
Corticosteroids	Sulfadimidine plus trimethoprim (M)	Melphalan
Norethisterone or danazol		Cotrimoxazole or trimethoprim

I. Cockburn 1986

測定感度未満の低値を示し、免疫抑制不足を危惧し CsA 投与を増量したにも拘らず trough level の上昇はみなかった。しかしながら phenobarbital 投与中止とともに CsA trough level が投与前の値近くまで復帰したことは本剤の薬物相互作用を示した結果といえよう。

そこで当科における腎移植症例で、他の抗けいれん剤を使用している2例について調査した。LD-31 は18歳女性で、原因不明の頻発するけいれん発作に対して術後63日目より、CD-23 は19歳女性で、術後1年9カ月目に発症した硬膜下血腫に伴うけいれん発作に対して、それぞれ valproate sodium 600 mg/day を維持量として投与している。valproate sodium は脳内 GABA 濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進され、ニューロトランスミッターの作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくと推定されている^{9,10}。2症例とも CsA 投与後の pharmacokinetic は検討していないが、少なくとも valproate sodium 投与前後で CsA trough level に差は認めない。また本剤の多量投与で、肝 microsome の cytochrome P-450 が低下すると報告されており¹¹、このことから phenobarbital の様な CsA との薬物相互作用はないと考えられる。また抗けいれん作用としても満足しえる経過をたどっており、有用な薬剤といえよう。しかしながら、valproate sodium の投与に際しては、肝障害の発生に注意が必要とされており^{12,13}、CsA や azathioprine 等の肝毒性が問題となる薬剤の使用を余儀なくされる腎移植の分野では、特に十分な配慮を要する。

結 語

Phenobarbital 投与により、CsA 血中濃度の低下をきたした生体腎移植の1例を経験した。一方、抗けいれん剤である valproate sodium を使用した症例では、CsA の血中濃度を低下させる作用はないこと

が示唆された。この他にも、CsA やその他の免疫抑制剤と相互作用を持つ薬剤は多数報告されており、腎移植の臨床では、併用薬の選択および投与方法に関しては慎重に考慮することが必要である。

本論文の要旨は、第22回腎移植臨床検討会において発表した。

文 献

- 1) Cockburn I: Cyclosporine A: a clinical evaluation of drug interactions. *Transplant Proc* **18**: 50-55, 1986
- 2) Hourmant M, Le Bigot JI, Vernillet L, Sagniez G, Remi JP and Souillon JP: Co-administration of erythromycin to toxic levels. *Transplant Proc* **17**: 2723-2727, 1985
- 3) Ross WB, Roberts D, Griffin PJA and Salaman JR: Cyclosporin interaction with danazol and norethisterone. *Lancet* **I**: 330, 1986
- 4) Keown PA, Laupacis A, Carruthers G, Stawecki M, Koegler J, McKenzie FN, Wall W and Stiller CR: Interaction between phenytoin and cyclosporine following organ transplantation. *Transplantation* **38**: 304-306, 1984
- 5) 伊藤喜一郎, 佐川史郎, 堺 初男, 関井謙一郎, 近藤宣率, 新 武三: phenytoin (抗てんかん剤) 投与により ciclosporin (CsA) 血清濃度の低下をきたした死体腎移植の1例。移植 **23**: 43-46, 1988
- 6) Carstensen H, Jacobsen N and Dieperink H: Interaction between cyclosporin A and phenobarbitone. *Br J Clin Pharmacol* **21**: 550-551, 1986
- 7) Venkataraman R, Burckart GJ, Ptachcinski RJ, Esquivel C and Makowka L: Interaction between cyclosporine and phenobarbital. *J Pharm Sci* **76**: 101, 1987
- 8) Mochhala SM and Renton KW: Inhibition of hepatic microsomal drug metabolism by the immunosuppressive agent cyclosporin A. *Biochim Pharmacol* **35**: 1499-1503, 1986
- 9) Nau H and Loscher W: Valproic acid: brain and plasma levels of the drug and its metabolites, anticonvulsant effects and γ -aminobutyric acid (GABA) metabolism in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* **220**: 654-659, 1981
- 10) Rimmer EM and Richens A: An update on sodium valproate. *Pharmacotherapy* **5**: 171-184, 1985
- 11) Cotariu D and Zaidman JL: Valproic acid and the liver. *Clin Chem* **34**: 890-897, 1988
- 12) Green SH: Sodium valproate and routine

liver function tests. Arch Dis Child 59:
813-814, 1984

- 13) 光藤和代, 田中睦男, 米井昭智, 遠藤 浩: 交換
輸血により救命し得たバルプロ酸による劇症肝炎

の1例. 小児科診察 47: 809-813, 1984

(Received on June 19, 1989)
(Accepted on September 11, 1989)