

報告

2021 年度 Lehmann プログラム成果報告

リファンピシンによる酵素誘導が ポリコナゾールの薬物動態に影響した症例

柏原陽平^{1,2}, 村木優一^{3*}

¹ 京都第一赤十字病院 薬剤部

² 京都薬科大学 Lehmann プログラム修了生

³ 京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野

問題点 (P) : 腹部大動脈瘤人工血管の感染に複数の抗菌薬とリファンピシン (RFP) が投与されていた。術後の検体から *Trichosporon mucoides* が同定され、ポリコナゾール (VRCZ) が開始されたが、投与 5, 12 日目のトラフ濃度は目標濃度に達しなかった。

評価 (A) : 既報の影響因子と患者背景を比較し、要因は RFP による酵素誘導が最も影響していると考えた。酵素誘導の期間に一定の見解はないが、少なくとも 12 日間は継続していた。

実施内容 (P) : 原因菌の同定後、RFP を中止し、カスポファンギンから VRCZ への変更を提案した。また、VRCZ の投与 5 日目のトラフ濃度が判明した時点で増量や他剤への変更を提案したが、症状も改善していたため、同量で継続となった。

成果 (O) : 有効な抗真菌薬の選択および血中 VRCZ 濃度の継続な管理により、薬物動態の変化を見逃すことなく治療に貢献できた。

キーワード : 抗菌薬, リファンピシン, ポリコナゾール, 薬物間相互作用, 血中濃度

受付日 : 2022 年 3 月 15 日, 受理日 : 2022 年 3 月 25 日

症例の背景

患者 : 70 歳代 男性 体重 55.3 kg 身長 155 cm

現病歴 : 入院の 2 年前に人工血管置換術が腹部大動脈瘤破裂に対して施行された。入院前日

に歩行困難を主訴に近医を受診した。CT にて左大腿中央部から膝にかけてガスを伴う軟部影を認めたため、ガス壊疽疑いと診断され、当院に搬送された。入院時の血液検査の結果を図 1 に示す。入院後、左大腿ガス壊疽と診断され、第 1 病日にデブリードマンが施行された。同時にグラム陽性球菌及びグラム陰性桿菌の複合感染が疑われ、メロペネム (MEPM)、バンコマイシン (VCM) 及びクリンダマイシン (CLDM) が開始された。第 2 病日に腹部大動脈瘤人工血

* 連絡先 :

〒 607-8414 京都市山科区御陵中内町 5
京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野

項目	結果	項目	結果	項目	結果
総蛋白 (g/mL)	5.8 ↓	BUN (mg/dL)	55 ↑	CRP (mg/dL)	45.05 ↑
alb (g/mL)	1.9 ↓	Ccr (mg/dL)	1.35 ↑	WBC (×10 ³ /μL)	18.7 ↑
AST (U/L)	29	eGFR (mL/min/1.73m ²)	40 ↓	RBC (×10 ⁶ /μL)	3.69 ↓
ALT (U/L)	16	CLcr (mL/min)	32 ↓	Hb (g/dL)	10.8 ↓
LDH (U/L)	223	Na (mEq/L)	139	Ht (%)	32.8 ↓
ALP (U/L)	824 ↑	Cl (mEq/L)	105	PLT (×10 ³ /μL)	83 ↓
総bil (mg/dL)	0.7	K (mEq/L)	5.2 ↑		
直bil (mg/dL)	0.4 ↑	血糖 (mg/dL)	128 ↑		
CPK (U/L)	94				
総chol (mg/dL)	70 ↓	※↑: 基準値より上			
TG (mg/dL)	114	※↓: 基準値より下			

図1 入院時の血液検査の結果

管の感染が疑われ、リファンピシン (RFP) が追加された後、第6病日に人工血管再置換術が施行された。その後、第11病日に第6病日に置換された人工血管から酵母様真菌が同定されたため、カスポファンギン (CPFPG) が追加された。第14病日にその酵母様真菌は *Trichosporon mucoides* と判明し、抗真菌薬の変更について医師より相談があった。

併存歴・既往歴：腹部大動脈瘤、高血圧、認知症、両側鼠経ヘルニア

内服歴：ビソプロロール塩酸塩錠 2.5 mg

1回1錠1日1回朝食後

ドネベジル塩酸塩 OD 錠 5 mg

1回1錠1日1回朝食後

症例の臨床経過

トリコスボロン症では、ポリコナゾール (VRCZ) に対する薬剤感受性が良好とされている。そのため、先行投与されている CPFPG から VRCZ 点滴静注へ変更を提案した (図2)。VRCZ の投与量は、添付文書通り、初日 6 mg/

kg を1日2回 (400 mg × 2)、2日目以降は 3 mg/kg を1日2回 (200 mg × 2) とし、RFP と VRCZ は併用禁忌であるため、RFP は中止するよう提案した。

第22病日に VRCZ 投与5日目のトラフ濃度が 0.09 μg/mL 未満であることが判明したため、VRCZ の増量やリボソーマルアムホテリシン B (L-AMB) への変更について検討した。その結果、第22病日時点で感染症の悪化を認めないため、同量を継続の上で、血中濃度モニタリングを継続することとなった。

第30病日に VRCZ 投与12日目のトラフ濃度が 0.39 μg/mL であることが判明した。1週間前と比較してやや濃度上昇はあったものの、目標トラフ値である 1～2 μg/mL には達していなかった。この時点で感染症は改善傾向であったため、VRCZ は終了となった。その後、全身状態も改善し、第32病日に集中治療室を退室した。

考察

トリコスボロン属は自然界に広く分布し、ヒ

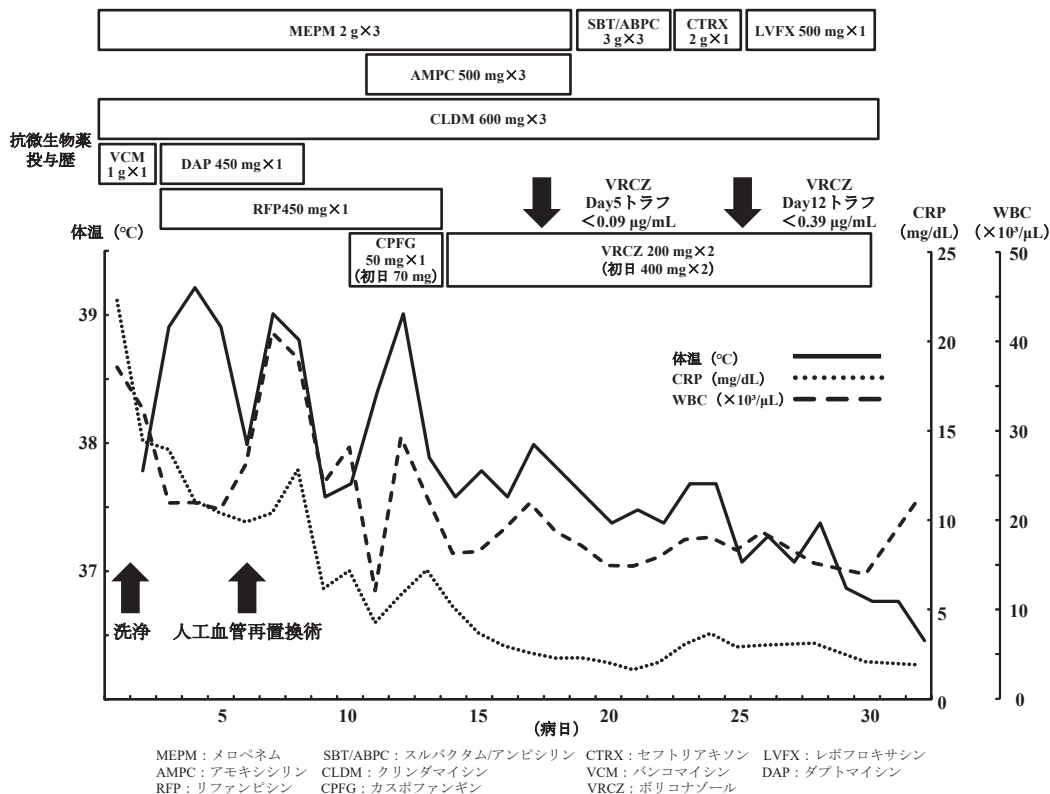


図2 本症例における臨床経過および投与歴

トの咽頭や皮膚からも分離される酵母様真菌である¹⁾。トリコスポロン症は、急性骨髄性白血病の好中球減少期に発症することが多く、副腎皮質ステロイドの投与、中心静脈カテーテル留置、トリコスポロンに感受性のないキャンディン系抗真菌薬の使用中に発症することがある²⁾。特に、深在性トリコスポロン症は発症すると極めて予後が悪く、約80%の死亡率と報告されている³⁾。

トリコスポロン症の治療に使用すべき抗真菌薬は、症例報告として治療成功例が報告されているのみであるため、エビデンスに乏しい。一般的にキャンディン系抗真菌薬は無効とされ、ポリコナゾール (VRCZ) に対する薬剤感受性が良好とされている。また、フルコナゾールの効果は一定ではなく、L-AMBは少数の症例で

有効であったと報告がある^{3,4)}。本症例では、基礎疾患に好中球減少をきたす疾患はないが、中心静脈カテーテル留置及び人工血管置換術後であり、トリコスポロン症のリスク因子は少なからず有していた。そのため、深在性真菌症を発症した場合、致死率も高いため、CPFPGからVRCZへの変更は妥当であったと考える。

本症例における問題点は、VRCZとRFPの相互作用である。VRCZは肝臓において薬物代謝酵素P450アイソザイム(分子種)CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4で代謝される⁵⁾。また、RFPはVRCZの代謝酵素であるCYP3A4を誘導し、VRCZのCmaxを93%、AUCを96%減少させるため併用禁忌となっている⁶⁾。そのため、本症例においてVRCZを開始するにあたり、RFPの継続は不適當であり、RFPの継続の是非

について検討する必要があった。

本症例における RFP の使用目的は、腹部大動脈瘤人工血管の感染によるバイオフィーム感染症に対する治療であった。RFP は、重症・難治例やバイオフィーム感染症を疑う人工弁感染性心内膜炎、化膿性骨髄炎に併用を考慮するとされている⁷⁾。しかし、黄色ブドウ球菌菌血症への標準的治療と RFP の併用治療を比較した場合に死亡や治療失敗の差はないといった報告もある⁸⁾。本症例の経過では、人工血管は再置換しており、血液培養からも黄色ブドウ球菌の検出は認めないため、少なくとも RFP を継続する必要はないと考えた。以上を踏まえて、人工血管から *Trichosporon mucoides* が同定された時点で速やかに RFP を終了し、VRCZ を開始するよう医師と協議できたことは薬剤師による介入として妥当であると考えた。

次に、本症例で VCRZ の血中濃度が低値であった理由について考える。VRCZ の血中濃度は、併用薬による代謝酵素誘導の影響、CYP2C19 の遺伝子多型の有無、低アルブミン血症の有無、CRP 上昇の有無、ステロイド併用の有無、肝機能障害の有無により変動する⁹⁻¹⁴⁾。

本症例には VRCZ の薬物代謝酵素である CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 を誘導する RFP が併用されていた。RFP による薬物代謝酵素の誘導期間に一定の見解はなく、2 週間⁹⁾から 5 週間¹⁰⁾という報告があり、本症例では少なくとも 12 日間は継続していたと考える。

VRCZ の代謝酵素である CYP2C19 には遺伝子多型が存在し、poor metabolizer の割合が日本人では 18 ~ 23% 存在すると言われている¹¹⁾。本症例では、CYP2C19 の遺伝子多型は検査していないため、影響は不明である。

VRCZ のクリアランスは、低アルブミン血症と CRP 上昇がある場合、シトクローム P450 を制御している転写因子 NF-κB 抑制因子が活性化され、シトクローム P450 の発現が低下する

ことで VRCZ のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するという報告がある¹³⁾。本症例においても同様に VRCZ のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するリスクがあったと考えられる。

グルココルチコイドは、薬物動態関連蛋白質質の発現調節に関わる代表的な核内受容体である Pregnane X 受容体 (PXR) に結合して活性化し、シトクローム P450 の発現を誘導することにより、CYP2C19 や CYP3A4 などの酵素による代謝を増加させる¹²⁾。また、本症例に投与されていた RFP の誘導作用は、PXR や同じ核内受容体のレチノイド X 受容体 (RXR) によって調節されている¹³⁾。そのため、両薬剤が併用されていた場合、VRCZ の血中濃度を低値させる要因となるが、本症例では RFP の投与期間中、グルココルチコイドを併用していなかったため、影響はないと考える。

本症例の肝機能は Child-Pugh 分類の A に該当し、VRCZ は Child-Pugh 分類 A 及び B の場合には通常量の半量で健常人とほぼ同じ AUC であることが報告されているため¹⁴⁾、血中濃度及び AUC が上昇するリスクがあったと考えられる。

以上より、本症例は、低アルブミン血症や CRP 上昇及び肝機能障害を認めていたことから VRCZ の血中濃度が上昇する恐れがあった。しかし、実際には、VRCZ の血中濃度が低値であったことから、RFP は中止後 12 日目においても強力に酵素誘導を継続していることが考えられた。

本症例の成果

VRCZ の血中濃度は高値になる要因も認められたものの、RFP の酵素誘導により上昇しなかった。しかし、薬剤師として、臨床症状及び

血中濃度の推移を確認し、継続の必要性について医師と協議することができた。今後、RFP など薬物代謝酵素の誘導作用を有する薬剤を使用する際は、併用薬の効果や薬物動態の変化を注意深く観察する必要がある。また、血中濃度のモニタリングは適切なタイミングで実施し、負荷投与や維持投与量の増量といった工夫が必要である。

Lehmann プログラムを振り返って

本プログラムを志望するにあたり、3つの理由がありました。第一に、症例報告作成能力や論文作成能力を身につけたいという理由です。この一年間で、症例発表やジャーナルクラブを経験しました。症例発表では、ただ症例の経過をまとめるだけでなく、投薬の1つ1つを深く考え、根拠やエビデンスに基づいた考察を考える力がついたと考えます。ジャーナルクラブでは1つの論文を複数人で読み込むことにより、論文の構成を理解することの重要性が理解できました。また、他者とのディスカッションを行うことによって、自身の意見をまとめ、アウトプットすることの重要性を理解することができました。第二に、リーダーシップを発揮できるようになりたいという理由です。一年間で、職場の同僚への接し方や後輩へのアドバイス方法を学ぶことができました。この経験を活かし、職場では、抄読会や学会発表の査読に活かしていきたいと考えています。第三に、外部の薬剤師との交流を得たいという理由です。本プログラムでは、病院薬剤師の他に薬局薬剤師が参加し、近隣だけでなく遠方からも参加しており、普段聞けないような意見を伺うことができました。

以上より、本プログラムの学びを活かし、今後の専門薬剤師への挑戦及び後輩育成に役立て

たいと考えています。

【引用文献】

- 1) 時松一成, 門田淳一. 新興深在性真菌症 トリコスポロン症の臨床. 感染症学雑誌. **2006**, 80(3), 196-202.
- 2) Issei Tokimatsu. Trichosporonosis. *Med. Mycol. J.* **2012**, 53(3), 169-174.
- 3) 串間尚子, 時松一成, 門田淳一. トリコスポロンの抗真菌薬感受性と耐性機構. *Med. Mycol. J.* **2015**, 56(4), 123-128.
- 4) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014. **2014**, 20-29. 協和企画, 東京.
- 5) ファイザー株式会社: ブイフェンド® 200 mg 静注用インタビューフォーム (2021年10月改訂版).
- 6) 第一三共株式会社: リファジン®カプセル インタビューフォーム (2019年2月改訂版).
- 7) MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版 2019. https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/guidelines_mrsa_2019revised-booklet.pdf (閲覧日 2021年12月1日)
- 8) Guy E. Thwaites, Matthew Scarborough, Alexander Szubert, Emmanuel Nsutebu, Robert Tilley, Julia Greig, Sarah A Wyllie, Peter Wilson, Cressida Auckland, Janet Cairns, Denise Ward, Pankaj Lal, Achyut Guleri, Neil Jenkins, Julian Sutton, Martin Wiselka, Gonzalez-Ruiz Armando, Clive Graham, Paul R. Chadwick, Gavin Barlow, N. Claire Gordon, Bernadette Young, Sarah Meisner, Paul McWhinney, David A Price, David Harvey, Deepa Nayar, Dakshika Jeyaratnam, Tim Planche, Jane Minton, Fleur Hudson, Susan Hopkins, John Williams, M. Estee Török, Martin J. Llewelyn, Jonathan D. Edgeworth, A. Sarah Walker, United Kingdom Clinical Infection Research Group (UKCIRG). Adjunctive rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* **2018**, 391, 668-678.
- 9) Mikko Niemi, Janne T. Backman, Martin F. Fromm, Pertti J. Neuvonen, Kari T. Kivistö. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* **2003**, 42(9), 819-850.
- 10) 和地 徹, 佐々木崇, 齋藤はるか, 菅野 和, 小笠原蓉子, 鈴木雄大, 小原 拓, 石田雅嗣, 小林誠一, 矢内 勝, 佐賀利英. リファンピシ

- ンによる CYP3A4 誘導作用がボリコナゾールの薬物動態に長期間影響した 1 症例. 日本病院薬剤師会雑誌. **2019**, 55(9), 393-397.
- 11) 久保田隆廣, 千葉 寛, 伊賀立二. CYP2C19, CYP2D6 および CYP2C9 の遺伝子多型と人種差. 薬物動態. **2001**, 16(2), 69-74.
- 12) Satoshi Dote, Maki Sawai, Ayumu Nozaki, Kazumasa Naruhashi, Yuka Kobayashi, Hirokazu Nakanishi. A retrospective analysis of patient-specific factors on voriconazole clearance. *J. Pharm. Health Care Sci.* **2016**, 2, 10.
- 13) Alessandra di Masi, Elisabetta De Marinis, Paolo Ascenzi, Maria Marino. Nuclear receptors CAR and PXR: Molecular, functional, and biomedical aspects. *Mol. Aspects Med.* **2009**, 30(5), 297-343.
- 14) 日本化学療法学会／日本 TDM 学会 抗菌薬ガイドライン作成委員会編. 抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版 第 2 版. 2016, 122-123. 日本化学療法学会, 東京.