

症例報告

膜性増殖性糸球体腎炎に合併したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する ネオーラル® カプセル併用が著効した一例

— 薬剤師として介入すべき点 —

渡辺 夏美,^{a1} 佐藤 伸輔,^{b1} 櫻井 淳二,^b 石澤 文章,^b 宮坂 智充,^a
河野 資,^a 大河原雄一,^c 小嶋 文良,^d 高橋 知子^{a*}

Neoral® Capsules Were Effective for Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Complicated with Membranous Proliferative Glomerulonephritis

— Points for Pharmacists —

Natsumi WATANABE,^{a1} Shinsuke SATOH,^{b1} Junji SAKURAI,^b Fumiaki ISHIZAWA,^b
Tomomitsu MIYASAKA,^a Tasuku KAWANO,^a Yuichi OHKAWARA,^c
Fumiyoshi OJIMA,^d and Tomoko TAKAHASHI^{a*}

^aDepartment of Pathophysiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University;

^bDepartment of Pharmacy, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Wakabayashi Hospital;

^cDepartment of Experimental Allergy and Immunology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University; ^dClinical Pharmaceutical Practice Center, Faculty of Pharmaceutical Science,

Tohoku Medical and Pharmaceutical University.

(Received November 20, 2017)

We report a case in which Neoral® capsules were used to treat a patient with steroid-resistant nephrotic syndrome complicated with membranous proliferative glomerulonephritis. In this case, referring to the latest guidelines, a dosage regimen different from that included in the package insert for Neoral® capsules was used. Furthermore, the blood concentration of cyclosporine was not measured at conventional trough levels, but at an index for to avoid side effects by measuring the blood concentration 2 hours after taking cyclosporine (C2 value), which was the maximum blood concentration. Pharmacists should refer not only to the dosage regimen described in the package insert, but also to the latest guidelines for optimal medication to reduce the possibility of side effects.

Key words — cyclosporine, therapeutic drug monitoring, pharmacokinetics, absorption

緒 言

膜性増殖性糸球体腎炎に合併したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する薬物療法として、カルシニューリン阻害薬であるシクロスポリンをステロイドと併用する治療があるが、他の腎炎と異なり治療成績が高くないことなどから、これらの併用に関してはいまだにガイドラインに明記されていない。¹⁾ そのため、ステロイド抵抗性のネ

フローゼ症候群の治療するにあたり、ステロイドとシクロスポリンの併用療法を行うには実際に有効であったいくつかの症例報告^{2,3)}を参考に治療を行っていく必要がある。また、ガイドラインに記載されるまでは症例報告が治療の参考にされるため、有効例についてはより積極的に報告していくべきである。

また、シクロスポリンは免疫抑制薬であることから、感染症の誘発や長期使用による不可逆的な器質的腎障害、すなわち、細動脈硬化、尿細管萎縮、間質線維化などの発現が懸念される。これら腎障害は、シクロスポリンの高い血中濃度の持続により発現することが知られており、有効性と副作用防止の指標として血中濃度モニタリング(therapeutic drug monitoring, 以下 TDM) が不可

^a 東北医科薬科大学薬学部病態生理学教室, ^b 東北医科薬科大学若林病院薬剤部, ^c 東北医科薬科大学薬学部病態解析学教室, ^d 東北医科薬科大学薬学部臨床薬剤学実習センター

* e-mail: t-takahashi@tohoku-mpu.ac.jp

¹ 共筆頭著者

欠である。⁴⁾そのため、シクロスポリンによる治療では、十分な薬効を得るのみならず、副作用発現予防の観点からも薬剤師による積極的な関与が必要であり、特にTDMに基づき用法・用量の妥当性を確認することは重要と考えられる。今回、膜性増殖性糸球体腎炎を合併したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者がシクロスポリンを併用し、TDMによる用量変更が奏効した例を経験したので報告するとともに、薬剤師の立場から患者指導時の注意点について考察した。

症 例

患者は10代後半の男性、家族歴に特記事項なし、アレルギー歴(-)、飲酒(-)、喫煙(-)。既往歴として、先天性食道閉鎖、小児喘息あり。2年前の学校検診で尿蛋白を指摘され近医を受診し、腎生検目的で東北医科薬科大学若林病院へ紹介となった。翌年1月に腎生検を施行し、一次性膜性増殖性糸球体腎炎由来のネフローゼ症候群の診断となったが、患者が未受診で病名の告知および治療ができなかった。同年12月に浮腫の自覚症状が悪化したため来院し、ネフローゼ症候群に対するステロイドパルス療法施行のため入院した。入院

初日よりステロイドパルス療法を計3回施行したが、尿蛋白の減少が認められず、ステロイド抵抗性と診断され、翌年1月よりネオーラル[®]カプセルの併用を開始した。

治療経過

治療開始時の処方薬および経過をFig. 1に示す。ステロイドパルス療法は注射用メチルプレドニゾロンを用い、入院初日より1回500 mg、3日間を1週間ごとに3回実施した。パルス療法施行時に経口プレドニゾロンを服用していたが、パルス療法開始に伴い40 mg/日、35 mg/日、30 mg/日各4日間と漸減した。パルス療法施行後も随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比 (g/gCr) の低下が認められなかった (Fig. 2B) ため、シクロスポリンが追加となった。シクロスポリンの投与量については、副作用予防の観点から少量より開始し漸増することとなり、100 mg/日より開始後、目標となる175 mg/日まで増量した。定常状態に達した後、TDMを実施したところ服用後2時間の血中濃度 (C2値) が1,450 ng/mLと高値であったため、150 mg/日に減量し、維持量として継続した。その他、腎保護作用を有する降圧薬、尿蛋白に対してジピリダモール、検査結果に基づきエゼチミブ、ビタミンD製剤等が経口投与で追加となった。また、ス

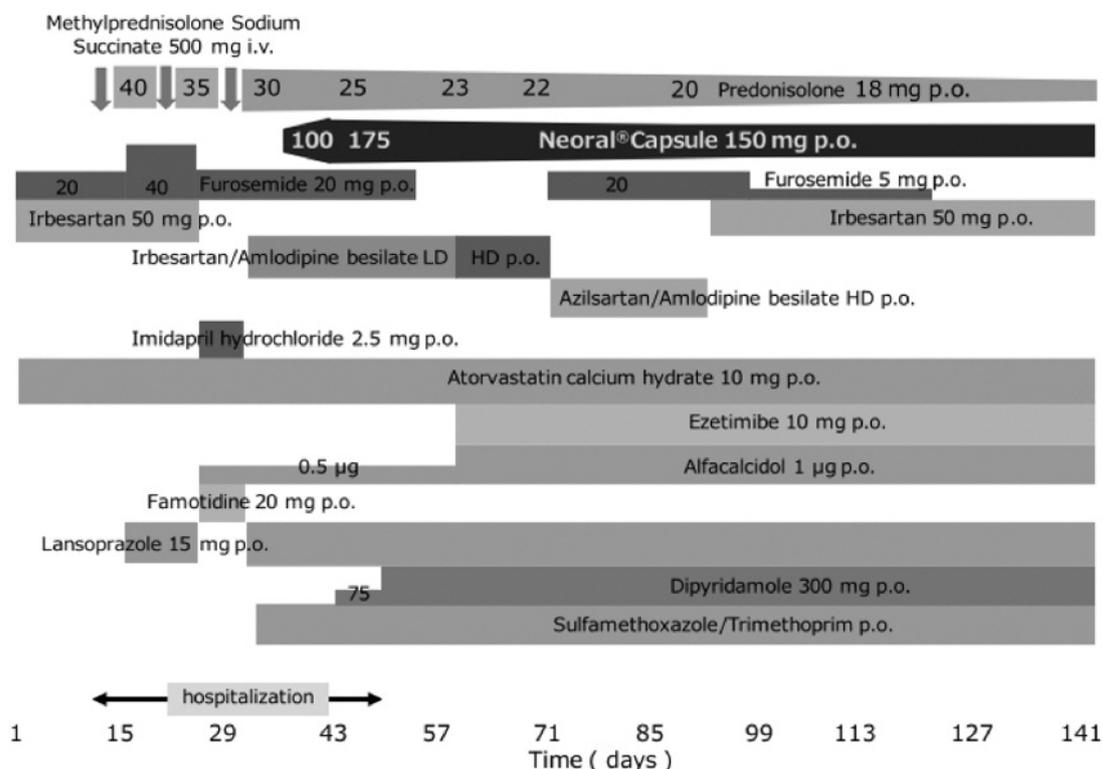


Fig. 1. Medication schedule over the follow-up period.

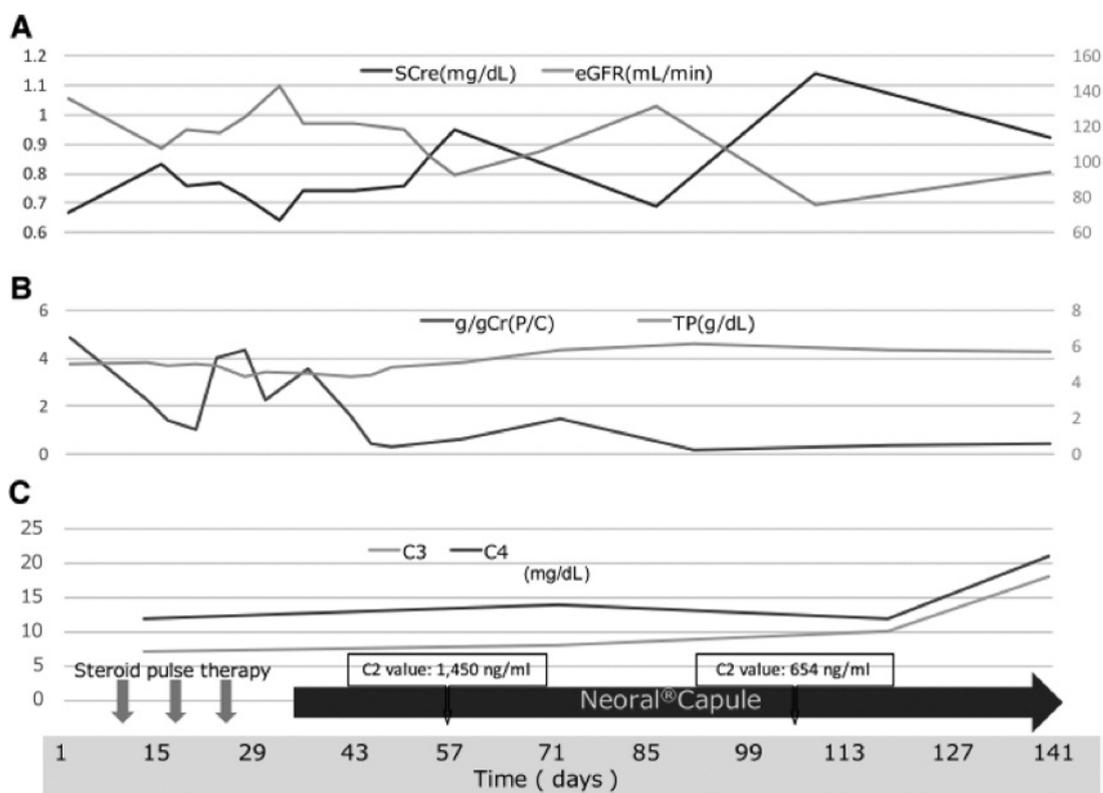


Fig. 2. Laboratory parameters related to renal conditions. A: Serum creatinine (SCr) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) value. B: Protein/creatinine ratio in urine (g/gCr(P/C)) and serum total protein (TP). C: Complement C3 and C4.

ステロイドの副作用予防の目的でランソプラゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の経口投与の追加処方があった。

シクロスポリン経口投与の追加により血清クレアチニン値 (Fig. 2A), 随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比 (g/gCr) (Fig. 2B) の減少が認められ, 不完全寛解 I 型となった。その後, 外来通院において尿蛋白のコントロールと同時にステロイドの漸減を行う治療方針となり退院となった。退院 3 カ月後には血清補体価である C3 と C4 の上昇が認められた (Fig. 2C)。

考 察

現在, わが国のネフローゼ症候群の診断基準は Table 1A に示す必須条件, 参考条件が定められており, 尿蛋白量および低アルブミン血症 (低蛋白血症) の両所見を認めることが本症候群診断の必須条件となっている。⁵⁾ また, 参考条件として脂質異常症, 浮腫も重要な所見である (Table 1A)。ネフローゼ症候群に対するステロイドもしくはシクロスポリンの治療効果判定は 24 時間蓄尿の蛋白

定量により判断することが望ましいが, 本症例は外来治療へと移行し 24 時間蓄尿が困難であったため, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会のネフローゼ症候群診療指針²⁾ に従い, 随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比 (g/gCr) を尿蛋白量の代用とした (Table 1B)。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書: メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムにおけるネフローゼ症候群の効能の追加」(ファイザー株式会社, 日本小児腎臓病学会要望) に関する報告によると, 小児ネフローゼ症候群のステロイド単剤による完全寛解率は 32~82% であり, 症例によってはステロイドと他の免疫抑制剤との併用が必要となる旨が記載されている。しかし, 膜性増殖性糸球体腎炎では KDIGO 等のガイドラインにおいてステロイドとシクロスポリンの併用に関して記載されておらず, 有効性についても報告が少ない。本報告は, ステロイド単独投与では奏効させることができず, シクロスポリンを併用することになり, 治療開始後不完全寛解ではあるが一定の治療効果を得ること

Table 1. Diagnostic criteria for adult nephrotic syndrome (A) and therapeutic effect criteria for nephrotic syndrome (B) in Japan.

<p>A</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 蛋白尿：3.5 g/日以上が持続する。 (随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が 3.5 g/gCr 以上の場合もこれに準ずる) 2. 低アルブミン血症：血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下。 血清総蛋白量 6.0 g/dL 以下も参考になる。 3. 浮腫 4. 脂質異常症 (高 LDL コレステロール血症) <p>注：1) 上記の 1. 尿蛋白量および 2. 低アルブミン血症 (低蛋白血症) の両所見を認めることが本症候群の診断の必須条件である。 2) 浮腫は本症候群の必須条件ではないが、重要な所見である。 3) 脂質異常症は本症候群の必須条件ではない。 4) 卵円形指肪体は本症候群の診断の参考となる。</p>	<p>B</p> <p>治療効果の判定は治療開始後 1 カ月, 6 カ月の尿蛋白量定量で行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・完全寛解：尿蛋白 < 0.3 g/日 ・不完全寛解 I 型：0.3 g/日 ≤ 尿蛋白 < 1.0 g/日 ・不完全寛解 II 型：1.0 g/日 ≤ 尿蛋白 < 3.5 g/日 ・無効：尿蛋白 ≥ 3.5 g/日 <p>注：1) ネフローゼ症候群の診断・治療効果判定は 24 時間蓄尿により判断すべきであるが、蓄尿ができない場合には、随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比 (g/gCr) を使用してもよい。 2) 6 カ月の時点で完全寛解, 不完全寛解 I 型の判定には、原則として臨床症状および血清蛋白の改善を含める。 3) 再発は完全寛解から、尿蛋白 1 g/日 (1 g/gCr) 以上、または (2+) 以上の尿蛋白が 2~3 回持続する場合とする。 4) 欧米においては、部分寛解 (partial remission) として尿蛋白の 50%以上の減少と定義することもあるが、日本の判定基準には含まない。</p>
---	---

ができた症例である。

シクロスポリン製剤として、ネオーラル[®]とサンディミュン[®]がある。このうち、サンディミュン[®]は内用液あるいはカプセルとして用いられ、有効成分は水にほとんど溶けない。そのため食事内容や胆汁分泌等により吸収が不安定で TDM の意義が乏しく、トラフ値を定めることで過量投与による急性腎毒性を避けることに重点が置かれていた。一方、ネオーラル[®]はマイクロエマルジョン製剤であり、胆汁分泌量や食事による影響を受けにくいとされ、吸収性の向上や血中濃度が安定することにより TDM が可能となり、オーダーメイド治療に近い医療を提供できる製剤である。

ネオーラル[®]カプセルの添付文書上の用法・用量は「1 日 2 回に分けて経口投与」と記載されており食前、食後の指示はなく、「サンディミュン[®]と比較して胆汁分泌量や食事による影響を受けにくいとの報告がある」と記載されており、添付文書の情報だけでは食前、食後投与による吸収性は同等であると考えられてしまうケースが想定される。しかしながら、ネオーラル[®]カプセルは空腹時 (食前) と比較し、食後投与で C_{max} が 27% 減少、

AUC (area under the blood concentration-time curve) が 16% 減少すると報告されている。^{6,7)} また、食後投与では十分な血中濃度が得られなかった症例では、食前投与に変更したことにより有意に血中濃度が上昇した報告⁷⁾ や朝食後よりも空腹時の方が効率的に吸収され、血中薬剤濃度も安定するという製剤の特徴を活用した、低用量による 1 日 1 回朝食前投与を推奨する報告もある。^{6,8,9)} 本症例も「1 日 1 回朝食前投与」の用法で、奏功した症例である。

シクロスポリンの副作用の 1 つである腎障害は、通常、減量または休薬により回復する用量依存的な腎血管収縮作用による腎障害と、大量投与や腎毒性のある薬剤の併用により生じる不可逆的な器質的腎障害 (細動脈硬化, 尿細管萎縮, 間質線維化) があり、¹⁰⁾ これらの腎障害の副作用を防止するためにもシクロスポリンの TDM が重要となる。一般的に多くの薬剤では血中トラフ値の測定により TDM を行い、その有効性や副作用を判断するが、ネオーラル[®]は投与 2 時間後の血中濃度である C₂ 値での評価を行う必要がある。^{2,11-13)} その理由として、シクロスポリンは投与後 0-4 時間後の

ネオラル®カプセルを使用される方へ 守っていただきたいこと

- 朝食の30分以上前に多めの水でお薬を飲むようにしましょう。
- お薬は、飲む直前にアルミのシートから取り出してください。
- 他の病院や診療科を受診する時には必ずお薬手帳を持参し、このお薬を飲んでいることを医師・薬剤師に伝えましょう。
- お薬との飲み合わせがよくないため、お薬を飲んでいる期間はグレープフルーツ及びグレープフルーツジュースを取らないようにしてください。
- 自分でお薬の量を調節したり飲むのを休んだりしないで、担当の医師・薬剤師の指示通りお薬を飲みましょう(症状にあわせて減らしていきま
- す)。
- もし飲み忘れに気が付いたら、すぐにその日の分量を飲んでください。もし次の日の朝に気が付いた場合は2日分飲まずにその日の分量だけ飲むようにしてください。
- 普段より感染症にかかりやすくなるため、手洗い・うがいを徹底しましょう。また、外出時にはなるべくマスクを着け人ごみを避けましょう。
- 妊娠中、授乳中の方はこのお薬を服用することができません。
- ワクチン接種の必要がある場合は、担当の医師・薬剤師にご相談ください。

Fig. 3. Clinical pharmacological advices for Neoral® capsules-dosing patients.

AUC (AUC0-4) を適切な値にコントロールすることで、腎障害の発現を減少させる報告があり、¹⁴⁾ AUC が投与量決定の指標となっている。^{15,16)} マイクロエマルジョン製剤であるネオラル®カプセルを食前投与した場合、Cmax が投与から2時間後となり、さらに投与2時間後の血中濃度 (C2 値) が AUC0-4 と相関するため、血中濃度の評価には投与2時間後の血中濃度である C2 値が用いられており、C2 値は 600~900 ng/mL が推奨されている。²⁾ これら薬剤の特性を踏まえて、TDM における薬剤師の役割としては処方医に対してトラフ値ではなく C2 値を測定すること、シクロスポリンは血球との親和性が高く、血漿・血清での検査は分離時の条件に影響されやすいため、全血で血中濃度を測定する必要があることについての情報提供および確認が必要となる。本症例では、C2 値を全血で測定することにより、1,450 ng/mL と高値であることを確認し、その結果、用量変更するに至り、不可逆的な腎障害という副作用の発生を予防することができた。

また、シクロスポリンは多くの服薬指導ポイントを有するため、患者が指導を正しく理解し、注意を継続することが困難なことが予想される。そのため、服薬指導時に患者への注意点についての指導箋を作成し、患者に指導することが効果的ではないかと考える (Fig. 3)。この指導箋は本症例を対象に作成したものであるが、その有用性につ

いては十分に検証することはできていない。今後は他の患者への試用を行い、患者理解度に関するアンケートを行うなど、その有用性を検討する必要がある。

今回の症例に対し、薬剤師が薬剤管理指導業務を実施し、特にリスク管理が必要なステロイド、シクロスポリンについて患者指導を行った。シクロスポリンに関しては、1日1回朝食前と従来の用法とは異なることや食品との相互作用¹⁷⁾ について正しい認識を持ってもらうことができた。また、副作用発現予防の観点から、投与2時間後の血中濃度 (C2 値、全血) 測定の提案を行い、シクロスポリンの減量につなげることができた。退院後は受診状況や経過の観察を行い、再発や副作用発現の有無についての確認を行っている。さらに、薬剤師としてシクロスポリンにおける C2 値測定の意義と注意点について看護師への情報提供も行った。

結 語

ステロイド抵抗性膜性増殖性糸球体腎炎に合併するネフローゼ症候群に対し、シクロスポリン製剤であるネオラル®カプセルを1日1回朝食前投与で併用したところ、尿蛋白減少および血清総蛋白上昇がみられた。ネオラル®使用時に、C2 値測定による効果的な血中濃度モニタリングを行い、安定した血中濃度を維持することは、十分な治療効

果を得るのみならず副作用防止の観点からも重要である。そのため、薬剤師が患者にネオール® カプセルの朝食前（食事の30分前）服用を徹底するよう指導することは、シクロスポリンの血中濃度を安定させることによる治療効果の安定化、腎障害等の副作用軽減、医療費抑制を図るために非常に重要であると考えられる。これらの投与方法は、添付文書に記載されておらず、最新のガイドラインによるものである。すなわち、適正な薬物療法を実践するには、添付文書だけでなく、最新の治療方法についても常に情報収集しておくことが必要である。また、患者がネオール® カプセルの朝食前服用を遵守していたとしても、食事、医薬品、健康食品との相互作用防止により血中濃度が変動する可能性があるため、お薬手帳を活用することの重要性を指導し、患者自身に理解してもらう必要があると考える。

謝辞 本症例を研究させていただくことに関しまして、快諾してくださった東北医科薬科大学若林病院腎臓内科・安藤重輝先生に深謝いたします。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) 日本腎臓学会 KDIGO ガイドライン翻訳ワーキング委員会, 糸球体腎炎のための KDIGO 診療ガイドライン [推奨条文サマリーの公式和訳] http://www.kdigo.org/pdf/2012KDIGO_GN_ES_Japanese.pdf 2017.12.18 アクセス.
- 2) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班, 難治性ネフローゼ症候群分科会, ネフローゼ症候群診療指針 (2014).
- 3) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班編集, エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2014.
- 4) 日本 TDM 学会, 日本移植学会編集, 免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン 2014, 金原出版株式会社, 東京.
- 5) 今井圓裕編著, 腎臓内科レジデントマニュアル第7版, 診断と治療社, 東京.
- 6) 武田朝美, 両角國男, カルシニューリンインヒビター, 腎と透析 **59** 増刊号 242-246 (2005).
- 7) NOVARTIS 社内資料, 高脂肪食のサンディミオン改良経口製剤と現行製剤の薬物動態に対する影響.
- 8) 井上なつみ, 山宮麻里, 田崎優子, 石川さやか, 篠崎絵里, 上野和之, 横山忠史, 前田文恵, 千田裕美, 井上巳香, 清水正樹, 前馬秀昭, 酒詰 忍, 太田和秀, 日本小児腎臓病学会雑誌, **27**, 137-140 (2014).
- 9) 武田朝美, 今日の移植, **17**, 818-820 (2004).
- 10) 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会, 薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016, 日本腎臓学会.
- 11) Kusaba T., Konno Y., Hatta S., Fujino T., Yasuda T., Miura H., Sasaki H., Okabayashi J., Murao M., Sakurada T., Imai G., Shirai S., Kuboshima S., Shima Y., Ogimoto G., Sato T., Masuhara K., Kimura K., *Pharmacotherapy*, **25**, 52-58 (2005).
- 12) Takeda A., Horike K., Onoda H., Ohtsuka Y., Yoshida A., Uchida K., Morozumi K., *Nephrology*, **12**, 197-204 (2007).
- 13) Wada Y., Kotani T., Takeuchi T., Wakura R., Wakura D., Makino S., Hanafusa T., *Mod. Rheumatol.*, **25**, 708-713 (2015).
- 14) Mahalati K., Belitsky P., Sketris I., West K., Panek R., *Transplantation*, **68**, 55-62 (1999).
- 15) Asanuma H., Shishido S., Mori Y., Satoh H., Nakai H., Honda M., Hasegawa A., *Nippon Syouni Jinhuzenn Gakkai Zasshi*, **22**, 9-12 (2002).
- 16) Hanahusa T., Takahara S., Yazawa H., Tanaka T., Okuyama A., *Kon-nichino Isyoku*, **14**, 764-766 (2001).
- 17) Galentin A., Gertz M., Houston J. B., *Drug Metab. Pharmacokinet*, **25**, 28-47 (2010).