

症例報告

リファンピシン併用時のカルバマゼピンの 血中濃度推移をモニタリングした 1 症例

増田 章秀¹⁾ 坂口 裕子¹⁾ 大林 巧志¹⁾
木本 有香¹⁾ 船越 真理¹⁾ 土谷 有美¹⁾
尾本 篤志²⁾ 津田 正博¹⁾

1) 京都第一赤十字病院 薬剤部
2) 同 総合内科

A case of blood concentration monitoring of carbamazepine in combined use with rifampicin

Akihide Masuda¹⁾ Yuko Sakaguchi¹⁾ Takuji Obayashi¹⁾ Yuka Kimoto¹⁾
Mari Funakoshi¹⁾ Yumi Tsuchiya¹⁾ Atsushi Omoto²⁾ Masahiro Tuda¹⁾

1) *Department of Pharmacy, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital*
2) *Department of General Medicine, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital*

要 旨

リファンピシン (rifampicin: 以下, RFP) は CYP3A4 など多くの代謝酵素を誘導し, 薬物間相互作用に注意が必要な薬剤である。また, カルバマゼピン (carbamazepine: 以下, CBZ) も RFP 同様代謝酵素を誘導し, さらに代謝酵素の自己誘導を起こすことが知られている。今回, RFP と CBZ が併用された 1 例において CBZ の血中濃度推移をモニタリングしたので報告する。

症例は 60 歳女性, てんかん発作抑制目的で CBZ 400mg/日服用中に, 人工膝関節感染症の加療として RFP 600mg/日が追加処方された。CBZ のトラフ値は, RFP 併用開始日に 7.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 併用 8 日目 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 併用 16 日目には検出限界以下と大幅に低下した。そのため, 併用 17 日目で CBZ が 600mg/日へ増量となった。併用 23 日目のトラフ値は 3.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と上昇がみられ, その後の CBZ のトラフ値は横ばいであった。

RFP 併用開始後または CBZ の増減後 2 週間は CBZ の血中濃度が大きく変動するため, この間の CBZ のトラフ値のモニタリングが必要であると考えられた。

Key words: リファンピシン, カルバマゼピン, 薬物間相互作用, 治療薬物モニタリング (TDM), CYP3A4

緒 言

リファンピシン (rifampicin: 以下, RFP) は, 結核菌のみならず各種細菌感染症にも抗菌力を示し, その効果は殺菌的でバイオフィームへ浸透する能力が高く, 黄色ブドウ球菌による人工物関連感染に対し他の抗菌薬の補助療法として使用されることがある¹⁾²⁾. また, RFPはCYP3A4をはじめとする様々な代謝酵素を誘導し, 多くの薬剤との間に相互作用を示すことが報告されている³⁾⁴⁾. これまでに, RFPの併用により, ワルファリンカリウムのINRの短縮が起こった症例⁵⁾や, ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の降圧効果が減弱した症例⁶⁾などが報告されている.

一方, カルバマゼピン (carbamazepine: 以下, CBZ) は, 部分てんかん発作の第一選択薬であり, 三叉神経痛や躁病の治療にも使用されている. また, CBZもRFP同様, CYP3A4をはじめとする様々な代謝酵素を誘導し, 多くの薬剤との間に相互作用を示すことが報告されている⁷⁾. さらに, CBZは自身もCYP3A4で代謝されるため自己誘導を起こし, 定常状態に達するまでに3~4週間必要とされている. 投与量を増量していくと, それに伴う血中濃度の上昇率が徐々に低下する頭打ち現象が認められる⁸⁾. 現在, RFPとCBZの併用においてCBZの投与量の検討を行った報告はないが, CBZの化学構造と類似しているオクスカルバマゼピンが2016年に本邦で承認され, 海外においてRFPとの相互作用が報告されている⁹⁾. それによると, RFP併用時にオクスカルバマゼピンの活性代謝物の血中濃度を治療域に維持するためには, 75%のオクスカルバマゼピンの増量が必要であったとのことである.

以上より, RFPとCBZ併用時において, RFPがCBZの主な代謝酵素であるCYP3A4を誘導することによりCBZの血中濃度が低下する可能性があるが, CBZの血中濃度推移は不明である. また, CBZ増量後はCBZの自己誘導の影響もあり, CBZの血中濃度の予測が困難である. 今回, てんかん発作予防でCBZを服用中の患者にRFPが併用され, 医師と共に計画的にCBZの血中濃度のモニタリングを行ったので報告する.

症 例

患者: 60歳, 女性, 身長149.1cm, 体重59kg
既往歴: 関節リウマチ, 症候性てんかん (4年

間発作なし), 糖尿病, 高血圧, 高脂血症
持参薬: メトホルミン, リナグリブチン, プシラミン, メトトレキサート, 葉酸, セレコキシブ, テプレノン, ファモチジン, ベポタスチンベシル酸塩, テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠, シルニジピン, ピタバスタチンカルシウム, ロフラゼブ酸エチル, カルバマゼピン

その他の使用薬剤: アダリムマブ

副作用歴: なし

薬剤・食物アレルギー歴: なし

健康食品・サプリメントの摂取: なし

現病歴: 9年前に意識消失発作, 強直性痙攣を数回認めたが, CT, MRI, 脳波では明らかな異常がなく経過観察となった. 7年前に再び意識消失があり, 脳波にて左前頭部に発作波が疑われたため, CBZ 400mg/日が開始された. その後, 4年前に一度失神があり, 以降もCBZを同量で継続していた. 10年前に関節リウマチの診断を受け, メトトレキサートの服用を開始された. 9年前に, 当院で右人工膝関節置換術を施行され, 6年前にアダリムマブが導入された. 4年前に右人工膝関節再置換術施行となり, その後メトトレキサートとアダリムマブの併用で治療を行っていた. 今回, 右膝関節部痛による歩行困難が出現したため, 同日に精査・加療目的で入院となった.

入院時検査所見: 肝酵素はAST 50IU/L, ALT 38IU/Lと軽度高値, CRP 0.49mg/dL, WBC 8600 μ Lと炎症所見をみとめた. (表1)

臨床経過: 入院時に38.6°Cの発熱, CRP 0.49mg/dL, WBC 8600 μ Lと炎症所見をみとめ, 血液培養が実施された. 入院3日目に右人工膝関節感染症の診断にて関節液培養を実施, 同時にセファゾリンナトリウム (cefazolin sodium: 以下, CEZ) 2g/日が開始となった. その翌日に, 右人工膝関節のインサート交換が施行された. その後, 入院

表1 入院時検査値

AST	50IU/L	WBC	8600/ μ L
ALT	38IU/L	Neu.	82.9%
AIb	4.3g/dL	RBC	398 \times 10 ⁴ / μ L
Na	134mEq/L	Hb	12.2g/dL
K	3.8mEq/L	Ht	35.6%
Cl	100mEq/L	Plt	99 \times 10 ³ / μ L
BUN	11.0mg/dL		
Cre	0.48mg/dL		
CRP	0.49mg/dL		

時の血液培養，入院 3 日目の関節液培養より共にメチシリン感受性ブドウ球菌(methicillin-sensitive Staphylococcus aureus: 以下，MSSA) が検出されたため，バイオフィームへの浸透による殺菌効果向上の目的で RFP 600mg/日 が追加となり，CEZ は 6 g/日 へ増量となった。RFP 追加の際に，主治医より併用薬との相互作用について病棟担当薬剤師へ問い合わせがあり，調査を行った結果，シルニジピン，ロフラゼブ酸エチル，ピタバスタチンカルシウム，CBZ との相互作用が考えられた。その中で，CBZ は治療薬物モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring: 以下，TDM) 対象薬剤であり，医師と共同して CBZ の血中濃度のモニタリングを行うこととなった。

RFP 併用開始日に CBZ のトラフ値の測定依頼を行い，結果は $7.6 \mu\text{g/mL}$ と治療域 ($4 \sim 12 \mu\text{g/mL}$)⁸⁾ の範囲内であった。CBZ の代謝を誘導する薬剤の併用が開始された場合には，CBZ の血中濃度が定常状態に入るまでに 1 ~ 2 週間必要という報告⁸⁾ があるため，RFP 併用後 2 週間までは 1 週間に 1 回 CBZ のトラフ値を測定するよう計画した。併用 8 日目には，CBZ トラフ値は $2.0 \mu\text{g/mL}$ に低下し，主治医に増量確認を行った。てんかんのコントロールは良好であり，発作が 4 年間起こっていないことから，増量せずに経過観察することとなった。併用 16 日目で検出限界以下となったため，主治医に CBZ の増量を提案し，併用 17 日目に CBZ 400mg から 600mg へ増量となった。その後は，引き続き 1 週間お

きに CBZ のトラフ値を測定するよう計画した。併用 23 日目 (増量 7 日目) には CBZ のトラフ値は $3.5 \mu\text{g/mL}$ まで上昇し，併用 30 日目で $3.5 \mu\text{g/mL}$ と横ばいであり，定常状態であることを確認できた。その後も併用 44 日まで測定を継続したが， $3.4 \mu\text{g/mL}$ と横ばいであった (図 1)。併用 47 日目に，CEZ を内服抗菌薬へ変更し，併用 51 日目に退院となった。

退院後は外来通院となり，併用 188 日目に人工膝関節感染鎮静化により RFP を含む抗菌薬は終了となった。RFP 終了にあたり，RFP の酵素誘導持続期間については一般的には 2 週間という報告³⁾ があり，次回外来時 (併用 208 日目) に CBZ のトラフ値の測定を依頼した。併用 208 日目に CBZ のトラフ値は $8.6 \mu\text{g/mL}$ まで上昇した。その後は定期的な CBZ のトラフ値確認となり，併用 285 日目で CBZ トラフ値は $10.7 \mu\text{g/mL}$ とさらに上昇傾向であった。これまでの経過の中，CBZ の副作用はなく，てんかん発作もなかった。服用について飲み忘れなどはなく，コンプライアンスは良好な患者であった。RFP 以外で CBZ に著明な薬物動態の影響を与える薬剤の併用 (表 2) はなく，また，肝機能について，RFP 併用開始後は正常状態で横ばいであった (図 2)。

考 察

本症例では，RFP 開始以降，服薬コンプライアンスの不良や相互作用が考えられる薬剤の追加もなく，肝機能についても著明な変化が無

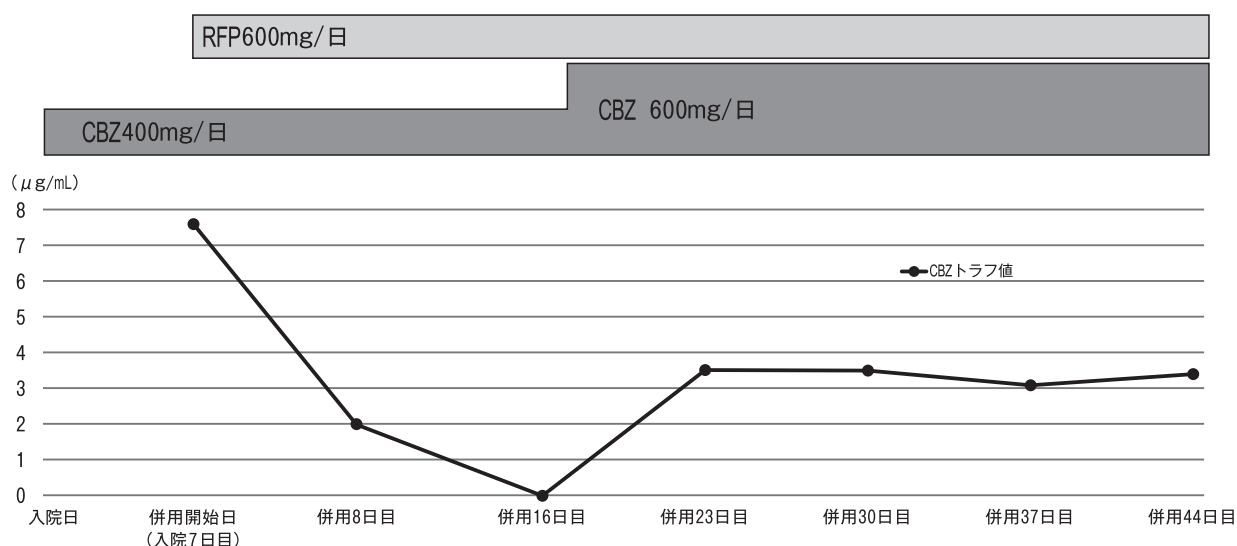


図 1 RFP, CBZ の投与量と CBZ の血中濃度の推移

CBZ の血中濃度治療域は $4 \sim 12 \mu\text{g/mL}$ とし，血中濃度が検出限界の場合は 0 とした。CBZ の測定法は，化学発光免疫測定 (chemiluminescent immunoassay: CLIA) 法を用いた。

表 2 RFP, CBZ 以外の併用薬剤

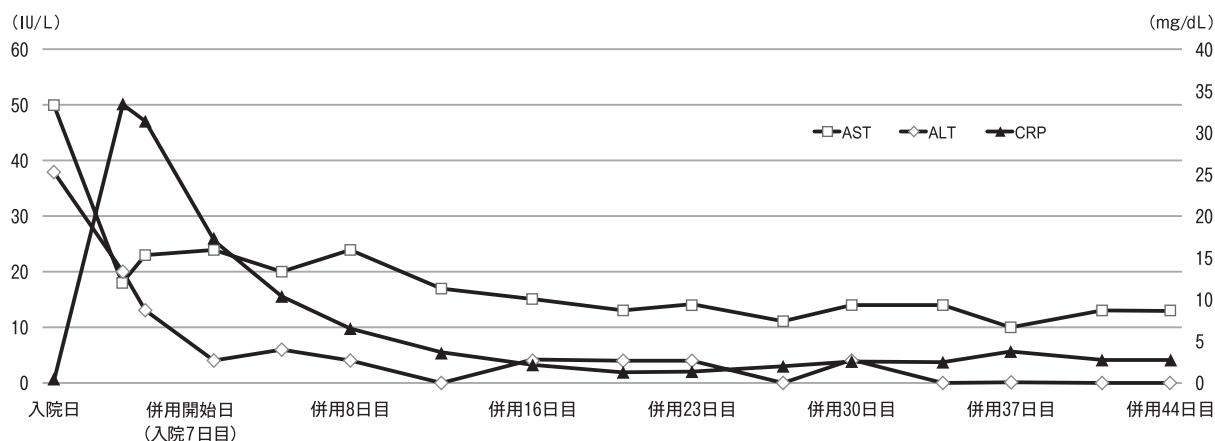
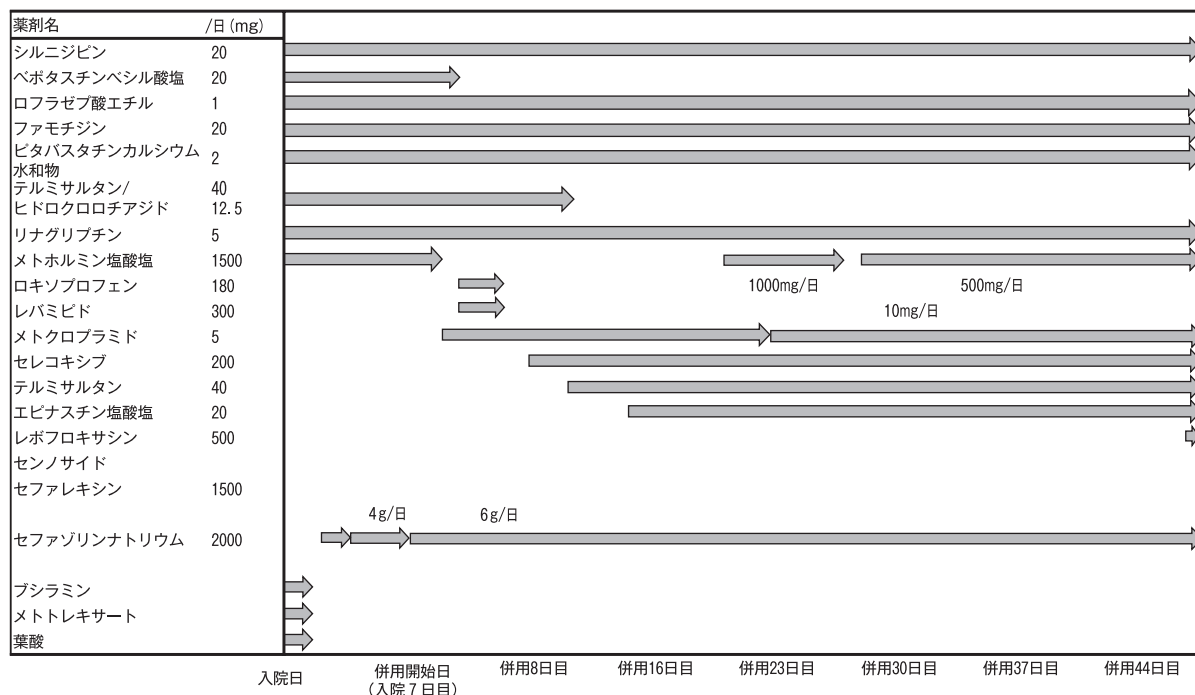


図 2 AST, ALT, CRP の推移

かった。そのため、RFP の併用以外に CBZ の血中濃度が変動する要因はなかったと考えられた。RFP の代謝を誘導する核内のプレグナン X 受容体 (pregnane X receptor: PXR) / レチノイド X 受容体 (retinoid X receptor: RXR) は、CYP3A4 の他、様々な代謝酵素の誘導も行う¹⁰⁾。CBZ は CYP3A4 の他に 30 種ほどの代謝酵素により代謝されるが、CYP3A4 以外の代謝酵素に関する寄与は少ないとされている¹¹⁾。RFP と CBZ の相互作用について、RFP は CYP3A4 を強く誘導し、CBZ は主に CYP3A4 で代謝されるため、これら 2 剤の併用によって CBZ の血中濃度が大幅に低下したと考えられた。CBZ の血中濃度については、RFP 併用開始後 2 週間で大幅

な低下がみられたが、CBZ 1.5 倍増量後では 1 週間で定常状態に達していた。RFP 併用開始後または CBZ の増減後 1 ~ 2 週間は CBZ の血中濃度が大きく変動する可能性があるため、この間のトラフ値のモニタリングが必要であると考えられた。また、RFP の CYP 誘導持続時間が 1 カ月以上継続した報告⁵⁾ があり、本症例においても RFP 併用中止後の CBZ のトラフ値上昇が見られたため、継続したモニタリングを行っていく必要があると考えられた。

CBZ の代謝について、CBZ は CYP3A4 による代謝でカルバマゼピン 10, 11 エポキシド体 (carbamazepine-10, 11-epoxide: 以下、CBZ-E) へと変換され活性代謝物となり、未変化体と同程度の抗

痙攣作用を示すと言われている¹²⁾。CBZ-E はエポキシドヒドラーゼによりジオール体へと変換され、グルクロン酸抱合を受け排泄されるが、現在 RFP がエポキシドヒドラーゼの酵素誘導を行った報告はない。また、当院の CBZ の測定は CBZ-E との交差性が低い CLIA 法を用いており、血中濃度は CBZ のみを反映していると言える¹³⁾。以上より、本症例において CBZ の血中濃度が低下したにも関わらずてんかん発作が起こらなかった理由として、RFP の CYP3A4 の誘導により CBZ の血中濃度は低下するが、CBZ-E が蓄積し、薬理作用を示していた可能性がある。CBZ-E の血中濃度測定はルーチンで行われていないが⁸⁾、今後 CBZ と RFP を併用する場合において、CBZ-E の血中濃度の測定の必要性も検討すべきではないかと考えられた。本症例では、相互作用が考えられる薬剤併用時から薬剤師が介入できたことにより、適切な血中濃度測定タイミングを提案でき、医師と共同して患者に安全な薬物治療を行えたと考えられた。今後も患者個々で薬物間相互作用を確認し、薬剤師による積極的な介入を行っていきたい。

結 語

RFP 併用開始後または CBZ の増減後 2 週間は CBZ の血中濃度が大きく変動するため、この間の CBZ のトラフ値のモニタリングが必要であると考えられた。薬剤師は適切な血中濃度測定タイミングを提案し、医師と共同して患者に安全な薬物治療を行う必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反はない。

文 献

- 1) Catherine Liu, Arnold Bayer, Sara E. Cosgrove, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases* 2011 ; 52 : 18-55.
- 2) Joshua Perlroth, Melissa Kuo, Jennifer Tan, et al. Adjunctive Use of Rifampin for the Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 805-819.
- 3) Mikko Niemi, Janne T. Backman, Martin F. Fromm, et al. Pharmacokinetic Interactions with Rifampicin. *Clinical Pharmacokinetics* 2003 ; 42 : 819-850.
- 4) Kirsti Villikka MD, Kari T. Kivistö MD, Harri Luurila MD. et al. Rifampin reduces plasma concentrations and effects of zolpidem. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1997 ; 62 : 629-634.
- 5) 和泉早矢香, 鈴木正論, 岡田拓郎ほか. 人工物関連感染に対するリファンピシン併用療法終了後にワルファリンカリウムの効果減弱が遷延した 1 症例. *日本病院薬剤師会雑誌* 2017 ; 53 : 1396-1400.
- 6) 吉本 宏, 高橋元洋, 齊間恵樹. リファンピシン併用によりジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の降圧効果の減弱が認められた高齢高血圧患者の 4 例. *日本老年医学会雑誌* 1996 ; 33 : 692-696.
- 7) Edoardo Spina, Franco Pisani, Emilio Perucca. Clinically Significant Pharmacokinetic Drug Interactions with Carbamazepine. *Clinical Pharmacokinetics* 1966 ; 31 : 198-214.
- 8) 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会 抗てんかん薬ワーキンググループ. TDM 研究 2013 ; 30 : 53-108.
- 9) Sigaroudi Ali, Kullak-Ublick Gerd A, Weiler Stefan. Concomitant administration of rifampicin and oxcarbazepine results in a significant decrease of the active MHD metabolite of oxcarbazepine. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2016 ; 72 : 377-378.
- 10) 吉成浩一. 薬物代謝酵素がかかわる薬物相互作用. *ファルマシア* 2014 ; 50 : 654-658.
- 11) Caroline F. Thorn, Susan G. Leckband, John Kelsoe, et al. PharmGKB summary: carbamazepine pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2011 ; 21(12) : 906-910.
- 12) Leif Bertilsson. Clinical Pharmacokinetics of Carbamazepine. *Clinical Pharmacokinetics* 1978 ; 3 : 128-143.
- 13) 高橋良平, 今井浩一, 菅井沙知ほか. カルバマゼピン類似体の交差反応を考慮したアーキテクト[®]・カルバマゼピン ST による血中カルバマゼピン濃度測定に対する評価. *医療薬学* 2012 ; 38 : 741-750.