血液透析患者においてフェキソフェナジンの服用により ジゴキシンの血清中濃度が低下した症例

西田愛子¹, 三宅健文^{1,2}, 辻本雅之^{*1}, 今田直樹³,

青木 正³, 高良恒史¹, 横山照由¹

京都薬科大学病院薬学分野¹

社会福祉法人京都社会事業財団西陣病院薬剤科²

社会福祉法人京都社会事業財団西陣病院透析センター³

Co-administration of Fexofenadine Reduces Serum Digoxin Concentration in Patient Undergoing Hemodialysis

Aiko Nishida¹, Takefumi Miyake^{1,2}, Masayuki Tsujimoto^{*1}, Naoki Imada³,

Tadashi Aoki³, Kohji Takara¹ and Teruyoshi Yokoyama¹

Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Science,

Kyoto Pharmaceutical University¹

Department of Hospital Pharmacy, Nishijin Hospital²

Department of Hemodialysis, Nishijin Hospital³

[Received May 8, 2007
Accepted November 5, 2007]

A 60-year-old male was diagnosed with a polycystic kidney disease, and maintenance hemodialysis was initiated on an outpatient basis in February 2002. In February 2004, he was started on 0.125 mg/day of digoxin three times a week after hemodialysis. Later, 60 mg of fexofenadine twice daily was co-administered with the digoxin during 2 periods: August 7 to September 28, 2004 (Period A) and April 13 to December 20, 2005 (Period B).

The trough concentration of digoxin tended to be lower in Period A, and the trough concentration of digoxin, which was 1.0 ng/mL just before Period B, decreased gradually to a level less than the limit of detection (0.3 ng/mL) in around 4 months. This decrease was maintained for at least 3 months after discontinuing the administration of fexofenadine. Blood samples were collected before hemodialysis, and the serum concentration of digoxin was measured once a month by enzyme immunoassay. Drugs known to decrease serum digoxin concentrations were not administered during the surveillance period.

In conclusion, our findings suggest that the co-administration of fexofenadine with digoxin could decrease the serum concentration of digoxin in patients undergoing hemodialysis.

Key words renal failure, drug interaction, digoxin, fexofenadine, pharmacokinetics, nonrenal clearance

結 言

近年、わが国では維持透析患者が飛躍的に増大し、2005年度には25万人を突破している¹⁾。これは、わが国の本格的な高齢社会への突入ならびに慢性腎臓病の原因の一つである糖尿病患者の急増により、今後も増加していくことは明白である。

透析患者での薬物体内動態は、腎クリアランスの低下のみならず、蛋白結合率の低下・肝クリアランスの上昇および低下のように多様に変化している²⁾。この変化は、薬物単独投与時における体内動態の変化だけでなく、薬物相互作用の有無および強弱にまで影響を及ぼすと考えられる。実際に、腎機能正常患者では併用注意であるジゴキシンの相互作用が、透析患者ではクラリスロマイシンの併用により血清中ジゴ

* 京都市山科区御陵中内町 5 ; 5, Nakauchi-cho, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto-shi, 607 8414 Japan

キシシム濃度が4倍にも上昇する症例が報告されている³⁾。以上のことから、透析患者における薬物相互作用を調査し、情報を蓄積することは非常に重要である。

透析患者における死因の第一位である心不全に対して、強心薬ジゴキシムがしばしば選択される。ジゴキシムは、腎排泄型薬物であるが、0.125 mgを週に3~4回透析後に服用することで、透析患者においても安定した血清中濃度を得ることが可能である⁴⁾。また、ジゴキシムは他の強心薬と異なり心不全の予後を悪化させないため⁵⁾、透析患者でも高い使用頻度となっている。

一方、季節性アレルギー症状や透析患者に頻発する皮膚掻痒症に対して抗アレルギー薬が使用されることがある。中でも、フェキソフェナジンは、副作用である中枢抑制が少ないことから汎用されている⁶⁾。また、透析患者の皮膚掻痒症に対しても有効であることから⁷⁾、透析患者において使用頻度の高い薬物の一つである。

今回、ジゴキシム服用中の維持透析患者において、フェキソフェナジンの併用時にジゴキシムの血清中濃度が低下した症例を経験したので報告する。

症 例

症例 1

60歳男性、身長165 cm、体重57 kg

原疾患：多発性嚢胞腎

現病歴：うっ血性心不全、不整脈、アレルギー性鼻炎

透析条件：週3回通院 4時間、血液透析(Hemo Dialysis：HD)

主な併用薬(1日量)：フロセミド80 mg、一硝酸イソソルビド40 mg、炭酸カルシウム1.5 g、炭酸水素ナトリウム2 g、消化酵素製剤0.9 g、イルソグラジン4 mg

2004年2月よりうっ血性心不全に対する治療としてジゴキシムの服用を開始した患者は、1回0.125 mgを週に3回投与(透析終了後)することにより良好な血清中濃度を示した(トラフ濃度0.6~0.9 ng/mL)。しかしながら、2004年8月7日から2004年9月28日の間(期間A)、アレルギー性鼻炎に対する治療薬としてフェキソフェナジンが投与され、その期間ジゴキシムの血清中濃度は低下傾向を示した(トラフ濃度0.5 ng/mL)。症状の改善がみられたため、2004年9月28日にフェキソフェナジンの服用を一度中止した。その後、ジゴキシムの血清中濃度は徐々に回復し、2004年10月12日には0.6 ng/mL、2005年1月11日には0.8 ng/mL、2005年3月15日は1.0 ng/mLと併用前の水準にまで回復した。しかし、アレルギー性鼻炎の症状が発現したため、2005年4月13日にフェキソフェナジンの服用を再開(2005年12月20日；期間B)した。その後、ジゴキシムの血清中濃度は徐々に低下し、4カ月後の2005年8月9日

に、定量限界(0.3 ng/mL)以下まで低下した(図1)。なお、血清中ジゴキシム濃度を低下させることが明らかな薬剤は、観察期間を通して併用されておらず、心不全の病態および患者の生理機能(肝機能、血清カリウム値など)にも顕著な変化は認められなかった。また、血清中ジゴキシム濃度は、毎月1回火曜日の透析前に採血(最終服用68時間後)し、SRL社に測定を依頼した(酵素免疫測定法；定量限界0.3 ng/mL)。

本症例では、ジゴキシムは看護師管理下、透析終了後に服用しているため、担当看護師によりコンプライアンスが完全であることを確認している。

症例 2

71歳女性、身長不明、体重42 kg

原疾患：慢性糸球体腎炎

現病歴：発作性心房細動、うっ血性心不全

透析条件：週3回通院 4時間、HD

主な併用薬(1日量)：フロセミド160 mg、ランソプラゾール30 mg、カルベジロール2.5 mg、サルボグレラート300 mg、イルソグラジン4 mg、ニコランジル10 mg、クロルフェニラミン6 mg、ドロキシドパ200 mg、炭酸カルシウム1.5 g、炭酸水素ナトリウム2 g

1998年7月より発作性心房細動に対する治療としてジゴキシムの服用を開始した患者は、1回0.0625 mgを週に5回投与することにより1.3~1.7 ng/mLという良好なトラフ血清中濃度を示した。しかしながら、2006年3月11日に、アレルギー性結膜炎およびアレルギー性鼻炎に対する治療薬としてフェキソフェナジンが投与開始された後、ジゴキシムのトラフ血清中濃度は1.1 ng/mLに低下した。また、フェキソフェナジンの投与終了後のジゴキシムのトラフ血清中濃度は2.2 ng/mLであった(図2)。なお、血清中ジゴキシム濃度を低下させることが明らかな薬剤は、観察期間を通して併用されておらず、心不全の病態および患者の生理機能(肝機能、血清カリウム値など)にも顕著な変化は認められなかった。

本症例において、ジゴキシムは予定通りに服用されたことを患者へのインタビューにより確認している。

考 察

今回、透析患者において、ジゴキシムの血清中濃度が低下する症例に遭遇した。症例1では、血清中ジゴキシム濃度が低下した期間Bにおいて、ジゴキシムの血清中濃度を低下させ得るランソプラゾールの投与中止が認められた。胃酸分泌抑制作用を有するランソプラゾールの投与中止に伴い、ジゴキシムの加水分解が促進され血清中ジゴキシム濃度を低下させた可能性が考えられる。しかしながら、胃酸分泌がランソプラゾールの投与中止3日後に完全に回復するにも関わらず⁸⁾、投与中止後3カ

図1. 症例1における血清中ジゴキシン濃度推移と併用薬は定量限界(0.3 ng/mL)以下を示す.

月間も血清中ジゴキシン濃度の低下が持続したことから、血清中ジゴキシン濃度を低下させる要因から除外出来ると考えられた。一方、症例1において、血清中ジゴキシン濃度が低下した期間Aおよび期間Bにフェキソフェナジンが投与されていた。また、症例2においても血清中ジゴキシン濃度が低下傾向を示した時期と一致してフェキソフェナジンが投与されていた。したがって、今回の血清中ジゴキシン濃度の低下は、フェキソフェナジンの併用によると推測された。

しかしながら、これまでに腎機能正常患者においても、このような相互作用例は報告されていない。この理由として、透析患者においてフェキソフェナジンの血中濃度が顕著に上昇している可能性が考えられた。実際、フェキソフェナジン単回投与時のAUCは、腎機能低下患者において健常者の2~2.5倍であり、半減期も、25時間程度まで延長しているため⁹⁾、腎機能低下患者におけるフェキソフェナジン連続投与時の血中濃度は顕著に上昇していると推察される。また、通常は、腎排泄されるジ

図2. 症例2における血清中ジゴキシン濃度推移

ゴキシンは、腎機能が廃絶している透析患者においては、肝臓を介した胆汁排泄ならびに消化管分泌が主要な排泄経路になると考えられる。よって、フェキソフェナジンが、ジゴキシンの肝および消化管からの排泄を亢進させるならば、透析患者においてのみジゴキシンの血清中濃度の低下として顕在化することも十分に考えられる。

ジゴキシンは、分布容積が非常に大きな薬物である。フェキソフェナジンがジゴキシンの組織移行性を低下させると仮定すると、その消失は速くなる。よって、今回認められた相互作用は、ジゴキシンの分布低下に起因するかも知れない。

一方で、ジゴキシンは消化管管腔側膜に常在するP糖蛋白質(MDR 1)や肝血管側膜に高発現しているOrganic anion transporting polypeptide 1 B 3(OATP 1 B 3)により輸送されることが知られている^{10,11)}。また、症例1で認められた血清中ジゴキシン濃度の変化は、フェキソフェナジンの投与開始および投与中止に対して速やかに反応せず、この現象は、セント・ジョーンズワート摂取開始および摂取中止によるCYP 3 A 4/MDR 1の誘導および誘導解除に3~4週間程度要する事実と類似してい

る¹²⁾。以上のことから、本症例では、フェキソフェナジンがMDR 1もしくはOATP 1 B 3の発現を誘導した可能性も考えられた。

結論として、血液透析患者におけるジゴキシンの血清中濃度はフェキソフェナジン併用により低下する可能性が示された。

引用文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会, わが国の慢性透析療法の現況(2005年12月31日現在), 日本透析医学会, **40**, 1 22 (2006).
- 2) 平田純生編著「腎不全と薬の使い方Q&A」, じほう, 2005, pp.142 183.
- 3) S. Hirata, S. Izumi, T. Furukubo, M. Ota, M. Fujita, T. Yamakawa, I. Hasegawa, H. Ohtani, Y. Sawada, Interactions between clarithromycin and digoxin in patients with end-stage renal disease, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **43**, 30 36 (2005).
- 4) ジゴシン®錠 0.125 mg 医薬品インタビューフォーム, 中外製薬株式会社, 2005年11月改訂.
- 5) The digitalis investigation group, The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure, *N. Eng. J. Med.*, **336**, 525 533 (1997).
- 6) 田代学, 櫻田幽美子, 望月秀紀, 櫻井映子, 加藤元久, 伊藤正敏, 谷内一彦, 抗ヒスタミン薬のH1受容体占拠率とその鎮静作用の関係 - フェキソフェナジンの臨床薬理試験 -, *臨床薬理*, **33**, 163S 164S (2002).
- 7) 金成洙, 赤松浩彦, 廣瀬悟, 四宮敏彦, 下山博身, 透析患者の皮膚掻痒症に対する塩酸フェキソフェナジンの効果, *医薬ジャーナル*, **40**, 988 992 (2004).
- 8) M. Katashima, K. Yamamoto, Y. Tokuma, T. Hata, Y. Sawada, T. Iga, Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.*, **23**, 19 26 (1998).
- 9) アレグラ®錠 60 mg 医薬品インタビューフォーム, サノフィ・アベンティス株式会社, 2006年1月改訂.
- 10) G.A. Kullak-Ublick, M.G. Ismail, B. Stieger, L. Landmann, R. Huber, F. Pizzagalli, K. Fattinger, P.J. Meier, B. Hagenbuch, Organic anion-transporting polypeptide B (OATP-B) and its functional comparison with three other OATPs of human liver, *Gastroenterology*, **120**, 525 533 (2001).
- 11) Y. Tanigawara, Role of P-glycoprotein in drug disposition, *Ther. Drug Monit.*, **22**, 137 140 (2000).
- 12) Y. Murakami, T. Tanaka, H. Murakami, M. Tsujimoto, H. Ohtani, Y. Sawada, Pharmacokinetic modelling of the interaction between St John's wort and ciclosporin A, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **61**, 671 676 (2006).