SHORT COMMUNICATION (症例報告)

Cyclosporine A の有効血中濃度が示唆された 赤芽球癆の 1 症例

中 村 敏 明^{*1} 平 木 優 子^{*1} 福 島 紀美江^{*1}
政 田 幹 夫^{*1} 上 田 孝 典^{*2}

(受付：1998 年 2 月 19 日)

The Effective Blood Level of Cyclosporine A for a Pure Red Cell Aplasia Patient

Toshiaki NAKAMURA ^{*1} Yuko HIRAKI^{*1}
Kimie FUKUSHIMA ^{*1} Mikio MASADA^{*1}
and Takanori UEDA^{*2}

^{*1} Department of Hospital Pharmacy, Fukui Medical University
23 Shimoaizuki, Matsuoka-cho, Yoshida-gun, Fukui 910-1193, Japan

^{*2} First Department of Internal Medicine, Fukui Medical University

Cyclosporine A (CyA), an immunosuppressive drug, has shown a potency in pure red cell aplasia (PRCA). However, the effective blood level is not known in PRCA treatment. In a PRCA patient (53-year-old male) who responded to CyA, we carefully monitored CyA trough levels over a 4-year period. In the first 6 months, the hemoglobin level was about 11 g/dl and the CyA trough level was over 150 ng/ml; the dose of CyA was then tapered to prevent renal toxicity. The trough level was controlled between 100 and 150 ng/ml, and he remained in continuous remission for the subsequent year. However, after that time, the hemoglobin level gradually decreased and PRCA recurred. We then increased the CyA trough level to over 150 ng/ml and his anemia improved. This case report illustrates that a CyA trough level of at least 150 ng/ml is necessary to maintain remission.

Key words : pure red cell aplasia, cyclosporine A, trough level, hemoglobin

^{*1} 福井医科大学医学部附属病院薬剤部 〒910-1193 福井県吉田郡松岡町下合月 23

^{*2} 福井医科大学医学部第一内科

はじめに

赤芽球癆(PRCA)は再生不良性貧血の1亜型と位置づけられ、造血細胞中の顆粒球系および骨髓巨核球系細胞には異常が認められず、赤芽球系細胞にのみ選択的に障害を受け、貧血症状を示す症候群である¹⁾。病因として免疫学的機序が関与していることが知られており²⁾、ステロイドパルス療法、抗リンパ球グロブリン療法、抗胸腺細胞グロブリン療法や cyclosporine A (CyA) を用いた免疫抑制療法が試みられている³⁾。とくに最近 PRCA に対して適応拡大になった CyA は、他の免疫抑制療法に反応しなかった多剤抵抗例においても有効な場合が多く、有用な薬剤である^{4,5)}。しかし、その投与に際しては体内動態の個体内および個体間変動が大きく、また腎障害などの重篤な副作用も発現するため投与設計が難しく、副作用防止のために血中薬物濃度モニタリング (TDM) を行いながらトラフ濃度を 200 ng/ml 以下に維持するように投与量を調節している。

しかしながら、PRCA に対する CyA の有効濃度については明確になっておらず、副作用を防止するために TDM を行っているのが現状である。

今回、CyA により治療されている PRCA 患者において、長期間 CyA トラフ濃度をモニタリングしたところ、明確な有効濃度が認められた症例を経験したので報告する。

患者背景

患者：53 歳，男性，身長 160 cm，体重 56 kg。

経過：1981 年 10 月に貧血を指摘され、造血剤投与されるが反応せず。1989 年 3 月に PRCA と診断されるまでに、prednisolone, mepitiostane, metenolone を順次投与するが、一過性のヘモグロビン (Hb) 上昇を認めるのみであった。また、1989 年 3 月以降も ubenimex, エリスロポエチン, GM-CSF, danazol, γ -グロブリン大量療法を試みたが無効で、新鮮洗浄赤血球の輸血により Hb を 7~9 g/dl に維持していた。1991 年 1 月より CyA による治療を開始した。開始直前、骨髓正形成、赤芽球 0.6%，末梢血赤血球数 281 万/ μ l, Hb 8.7

g/dl, 網状赤血球 <1%, 白血球数 6400/ μ l, 血小板数 32.9 万/ μ l であったが、CyA 投与 2 ヶ月後には末梢血赤血球数約 290 万/ μ l, Hb 9.3 g/dl, 網状赤血球 4%と改善を認め、以後輸血を全く必要としなくなった。

方 法

CyA トラフ濃度は、1992 年 2 月までは SRL 社に依頼し、それ以降は本院薬剤部において全血中 CyA 濃度をモノクローナル抗体およびポリクローナル抗体を用いて蛍光偏光免疫測定法 (FPIA: TDX, ダイナボット株式会社, 東京) で測定した。各種臨床検査値および CyA トラフ濃度を経時的に追跡調査し、CyA の有効濃度について検討した。CyA の投与はサンディミュンカプセルを朝、夕 2 回に分けて食後に投与した。

結 果

薬剤部で測定を行った 1992 年 3 月以降の投与量および CyA トラフ濃度の経時変化を Fig. 1 (a), (b) に示した。投与量の変動に伴った CyA トラフ濃度が得られており、血中濃度コントロールは良好であった。当初 300 mg/day の投与量でコントロールされていたが、十分な臨床効果も認められており、また CyA トラフ濃度が 290 ng/ml と高値を示したため、徐々に減量を開始した。1993 年 1 月以降 150 mg/day の投与量で 18 ヶ月に渡って約 100~150 ng/ml の安定した CyA トラフ濃度が得られた。1994 年 8 月に再発が認められたため、150 mg/day から 300 mg/day へ増量した。

この間の臨床効果の指標として、Hb 値と網状赤血球の割合を Fig. 1 (c), (d) に示した。網状赤血球は CyA トラフ濃度の上昇と対応した増加傾向が認められたが、1993 年 8 月から 1994 年 8 月にかけては非常に大きな変動を示した。また、Hb 値は 1994 年 1 月までは 10~12 g/dl で安定していたが、それ以降緩やかな減少傾向を示しはじめ、1994 年 8 月には 7 g/dl にまで低下し再発と診断された。その後、CyA の増量によって再び増加し、以降 11~12 g/dl の安定した値を推移した。

Fig. 1 CyA のコントロール状況と臨床効果

- (a) 投与量
- (b) CyA トラフ濃度の推移
- (c) Hb 値の推移
- (d) 網状赤血球分率の推移

また、臨床検査値として GOT, GPT, 総ビリルビン値および BUN, クレアチニン値の経過を示した (Fig. 2). GOT, GPT, 総ビリルビン値にはとくに変化は認められなかった。これに対して、クレアチニン値は 0.9 mg/dl で安定していたが、1994 年 8 月の増量時を境に約 1.2 mg/dl にまで上昇、BUN 値も同様に 15~20 mg/dl であったものが、徐々に増加したが約 25 mg/dl で落ち着いた。

考 察

ステロイド抵抗性の PRCA に対し、CyA の投与が有効であった症例はいくつか報告されている^{4,5)}。今回著者らも多剤抵抗性の PRCA に対して、CyA の投与を試みたところ反応性は良好で、輸血を全く必要としなくなった。そこで、副作用を予防するために十分な臨床効果を確認した後

Fig. 2 臨床検査値の推移

- (a) GOT, GPT
- (b) 総ビリルビン
- (c) BUN
- (d) クレアチニン

徐々に CyA 投与量を減量⁶⁾、トラフ濃度を 100~150 ng/ml にコントロールしながら寛解維持を試みた。約半年後から徐々にヘモグロビン値の低下傾向が認められ、その 1 年後には再発を認めた。CyA 投与中止後の再発については、投与中止から再発までの期間は 8 ヶ月と比較的長期間の寛解が得られた報告がある⁷⁾。今回の症例では、CyA を継続していたにもかかわらず、約 18 ヶ月後に再発した。このことから、CyA を 100 ng/ml のトラフ濃度で維持することは再発を予防するのに十分な濃度ではなかったものと考えられる。しかし、長期間にわたり再発が認められなかったことから、CyA を低濃度で維持することが全く無効であったとは断言できない。そこで、CyA トラフ濃度と Hb 値の変動をプロットしたところ、その経時変化はヒステリシスループを示した (Fig. 3) ので、それを元に PRCA 再発予防に対する CyA

Fig. 3 ヒステリシスループによる CyA トラフ濃度とヘモグロビン値の評価

有効濃度を検討した。

CyA トラフ濃度が 150 ng/ml 未満に低下した期間において、一時良好なコントロール状況に思えたが、全体的にみると CyA トラフ濃度の値にかかわらず Hb 値は低下傾向を示した。とくに、100~150 ng/ml のトラフ濃度の期間が約 1 年間経過した時点で急激に Hb 値の低下が認められ、CyA 投与による造血能の改善が不十分であった。これに対して、150 ng/ml 以上の期間では安定した臨床効果が得られており、これらのことからこの症例における PRCA 再発予防に対する CyA トラフ濃度の有効濃度は 150 ng/ml と推定した。その後、CyA トラフ濃度が 150 ng/ml 以下にならないように TDM を行うことによって、2 年以上の長期にわたって寛解が維持されている。また、この間の副作用もとくに重篤なものは認められていない。ただ、寛解導入のために CyA を増量した際に血清クレアチニン値が 0.9 mg/dl から 1.2 mg/dl に増加しており、CyA 濃度の上昇に伴う腎機能障害と考えられた。しかし、CyA の減量によりそれ以上の悪化は認められていない。今回は外来診療で再寛解導入を行ったためきめ細かな TDM が行えず、トラフ濃度が 300~400 ng/ml の期間

が持続したことが腎機能の悪化につながったと考えられるため、外来診療で寛解導入を行う際には、急激な増量は避け、血中濃度を確認しながら慎重に増量することが重要と考える。

PRCA は症例数が少なく、また CyA の個体間変動が大きいいため、現在 PRCA に対する CyA の一般的な有効濃度や体内動態パラメータが求められておらず、ポピュレーション解析が行えない。こういった薬剤の TDM を行う際には、今回の症例のように一見寛解期にあると考えられる時期においても、CyA のトラフ濃度と Hb 値との関係がヒステリシスループを描くことを考慮し、個々の症例について注意深く追跡することが重要と考える。今後、同様の症例を増やすことによって、一般的な有効濃度が明らかになることを期待する。

文 献

- 1) Raghavacher, A. : Pure red cell aplasia. review of treatment and proposal for a treatment strategy. *Blut*, **61** : 47-51 (1990).
- 2) 新国公司, 高橋益広 : Pure red cell anemia の発症機序. *Immunohaematology*, **12** : 439-444 (1990).
- 3) 王 伯銘, 平澤 晃 : 赤芽球癆に対するシクロスポリン療法. *医学のあゆみ*, **151** : 421-424 (1989).
- 4) Means, Jr. R. T., Sessypris, E. N. and Krantz, S. B. : Treatment of refractory pure red cell aplasia with cyclosporine A. disappearance of IgG inhibitor associated with clinical response. *Br. J. Haematol.*, **78** : 114-119 (1991).
- 5) Tötterman, T. H., Höglund, M., Bengtsson, M., et al. : Treatment of pure red-cell aplasia and aplastic anaemia with ciclosporin : long-term effects. *Eur. J. Haematol.*, **42** : 12-133 (1989).
- 6) Schrezenmeier, H., Schlander, M., Murayama, K., et al. : Cyclosporin A in aplastic anemia—report of a workshop. *Ann. Hematol.*, **65** : 33-36 (1992).
- 7) Porwit, A., Panayotides, P., Mansson, E., et al. : Cyclosporine A treatment in four cases of aplastic anemia. *Blut*, **54** : 73-78 (1987).