



Associations between plasma hydroxylated metabolite of itraconazole and serum creatinine in patients with a hematopoietic or immune-related disorder

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 井元, 優美 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003818

博士（医学） 井元 優美

論文題目

Associations between plasma hydroxylated metabolite of itraconazole and serum creatinine in patients with a hematopoietic or immune-related disorder

（血液疾患または免疫関連疾患患者における血漿イトラコナゾールの水酸化代謝物と血清クレアチニン値との関係）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

イトラコナゾール（ITZ）は、主に血液疾患や免疫関連疾患に対して真菌感染症の治療及び予防に用いられるアゾール系抗真菌薬である。ITZ は主に肝臓のチトクロム P450（CYP）3A4 により主活性代謝物の水酸化体（OH-ITZ）に変換され、腎排泄を殆ど受けない。ITZ の血漿遊離形分率は 2-4%との報告があるが OH-ITZ に関する報告は殆どない。一般に血漿タンパク質に結合していない遊離形薬物（Free）が薬効、代謝及び排泄に関わるため、その体内動態を評価することは臨床で有用な可能性がある。

ITZ 及び OH-ITZ は生体内の薬物輸送タンパク質である P 糖タンパク質を阻害することが報告されているが、近年、OH-ITZ は *in vitro* において腎臓に多く発現する H⁺/有機カチオンアンチポータ（MATE）1 も阻害することが報告された。しかし、臨床において MATE1 に対する ITZ 及び OH-ITZ の阻害効果を定量的に評価した報告はない。

MATE の基質としてクレアチニンが知られている。血清クレアチニンは測定の簡便さから、腎機能評価に頻用される。対照的に近年、臨床で使用されている腎機能マーカーのシスタチン C は MATE に認識されるとの報告はない。

ITZ 使用患者はアムホテリシン B やアシクロビルなど腎機能に基づいて投与量を調節する薬剤を併用することが多く、適切な腎機能の評価が治療効果に影響を及ぼす可能性がある。これまで ITZ と OH-ITZ は抗真菌活性や CYP 阻害に関する報告は多くあるが、腎機能マーカーに関してはほとんどない。

本研究では、血液疾患または免疫関連疾患患者の血漿中 ITZ 及び OH-ITZ の総濃度（Total）及び遊離形濃度（Free）の測定、さらにそれらの測定値と腎機能マーカー（血清クレアチニン値、血清シスタチン C 値）との関係を評価することを目的とした。

〔患者ならびに方法〕

浜松医科大学医学部附属病院において、血液疾患または免疫関連疾患に対し真菌感染症予防目的に ITZ 内用液 200 mg/日を 14 日以上継続服用している患者 40 名を対象とした。検体は最終内服から 12 時間後の血漿を用いた。血漿中 ITZ 及び OH-ITZ の総濃度（Total ITZ、Total OH-ITZ）を LC-MS/MS 法（Imoto, et al. J

Pharm Health Care Sci. 2020) により測定した。遊離形濃度 (Free ITZ、Free OH-ITZ) は総濃度の測定法を一部改変した方法を用いた。血清クレアチニンは酵素法、血清シスタチン C はラテックス免疫比濁法により測定した。これらの測定結果を用いて、ITZ 及び OH-ITZ 濃度と腎機能マーカー (血清クレアチニン値及び血清シスタチン C 値) とその推算糸球体ろ過速度 (eGFR-cre、eGFR-cys) との関係を統計学的に評価した。

本研究は浜松医科大学の臨床研究倫理委員会の承認を受け実施した (承認番号: 16-289)。被験者には本研究について予め口頭及び文書で説明し、自由意思に基づいた参加同意を書面で取得した。

[結果]

血清クレアチニン値と Free OH-ITZ との間に正の相関が認められたが (Spearman の順位相関係数 $r_s = 0.405$ 、 $P = 0.009$)、Total ITZ、Free ITZ 及び Total OH-ITZ とは相関がなかった。eGFR-cre も同様に、Free OH-ITZ との間にのみ相関が見られた ($r_s = -0.321$ 、 $P = 0.044$)。一方、血清シスタチン C 値及び eGFR-cys と Total ITZ、Free ITZ、Total OH-ITZ 及び Free OH-ITZ との間に相関は認められなかった。ITZ 投与前後で血清クレアチニン値上昇の傾向が認められ ($P = 0.055$)、eGFR-cre は有意に低下した ($P = 0.007$)。ITZ 投与後、血清クレアチニン値は平均 16% 上昇し、eGFR-cre は平均 9.3% 低下した。ITZ 投与前後での血清クレアチニン値の増加比は Free OH-ITZ と正の相関を示した ($r_s = 0.443$ 、 $P = 0.004$)。トリメトプリム-スルファメトキサゾール併用患者の血清クレアチニン値は非併用患者に比べ高値を示した ($P = 0.021$)。しかし併用の有無に関わらず Free OH-ITZ と血清クレアチニン値は正の相関を示した。糖質コルチコイドの併用は血清シスタチン C 値に有意な影響がなかった ($P = 0.075$)。

[考察]

Free OH-ITZ と血清クレアチニン値との間に正の相関が認められたが、血清シスタチン C 値とは関連がなかったことから、Free OH-ITZ 存在下で両腎機能マーカーは異なる挙動を示すことが推察された。Free OH-ITZ は濃度依存的に血清クレアチニン値を上昇させることから、血清クレアチニン値での腎機能評価は実際より過小評価される可能性が示された。Free-OH-ITZ と eGFR-cre との相関が血清クレアチニン値との相関に比べ弱かった理由は、eGFR-cre 推算式に含まれる変数 (年齢・体重) により、補正されたためと推測された。Free OH-ITZ と血清クレアチニン値に相関が認められた要因として腎臓に発現する薬物輸送タンパク質の分泌阻害の可能性が考えられた。クレアチニンは糸球体でろ過され、近位尿細管の有機カチオントランスポーター (OCT) 2 や MATE1/2-K から分泌されるため、糸球体ろ過速度を 10-20% 過大評価している。本研究の約半数の症例で OH-ITZ が MATE1 の 50% 阻害濃度 (IC_{50}) に到達していたが、OCT2 の IC_{50} は殆どの症例で未到達であった。以上から Free OH-ITZ により MATE1 が阻

害され、近位尿細管でのクレアチニン分泌が減少した結果、血清クレアチニン値が上昇する機序が推察された。糖質コルチコイドは血清シスタチン C 値に影響する報告があるが本研究の患者集団では有意な影響が認められなかった。そのため本集団では血清シスタチン C 値に影響を与えない投与量であったと考えられた。

〔結論〕

血液疾患または免疫関連疾患患者では ITZ の投与により血清クレアチニン値が上昇傾向を示した。Free OH-ITZ は血清クレアチニン値と相関することが示されたが、GFR-cre へ与える影響はわずかであった。