

【症例報告】

Vincristine と itraconazole により重篤な薬物相互作用を来した
急性リンパ性白血病の1例

長瀬 大輔・名取 一彦・石原 晋・藤本 吉紀・和泉 春香・倉石 安庸

東邦大学医療センター大森病院血液・腫瘍科*

(平成20年4月3日受付・平成20年6月16日受理)

vincristine (VCR) と itraconazole (ITCZ) の相互作用と思われる有害事象を来した急性リンパ性白血病(ALL)を経験した。症例は51歳男性、腰背部痛を主訴に受診。精査の結果 ALL と診断され、VCR を含む多剤併用療法と真菌感染予防として ITCZ の内服を開始。開始後肝障害に加え、便秘、痺れや低 Na 血症等、VCR によると思われる有害事象を認めた。ITCZ を中止、水分制限、Na 補充などで改善を得た。以降 ITCZ を fluconazole へ変更、有害事象は認めず化学療法を継続している。ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬は cytochrome P450 の一つである CYP3A4 で代謝されるが、アゾール系抗真菌薬は CYP3A4 阻害薬として知られており、特に ITCZ は CYP3A4 を強力に阻害するとされる。本症例はこれらの相互作用により VCR の代謝が遷延、有害事象が重篤化したと考えられた。

Key words: vincristine, itraconazole, cytochrome P450, syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone (SIADH), acute lymphocytic leukemia

造血器腫瘍に対する化学療法は、より多くの薬剤を併用すること、およびおのおの薬剤の dose intensity を高めることによって治療成績の向上が図られてきている。一方、化学療法が強力になることによって、その毒性の種類は多くなり、強度も増すということとなるため、毒性に対する支持療法として使用される薬剤は多岐にわたり、その投与量も多くなるということになる。したがって、腫瘍に対する化学療法剤や支持療法で使用される薬剤間での相互作用によって生じる有害事象も問題となることが判明してきている。われわれは急性リンパ性白血病 acute lymphocytic leukemia (ALL) に対する寛解導入療法中に、vincristine (VCR) と itraconazole (ITCZ) の相互作用に起因すると思われる重篤な腸管運動障害および四肢の末梢神経障害、さらに SIADH (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone) のためと思われる低 Na 血症を来した症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例：51歳、男性。

主訴：腰背部痛。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2007年8月頃より全身倦怠感、腰背部痛が出現し、近医にて尿路結石が疑われて当院泌尿器科を受診。その際に実施された血液検査にて、白血球増多と血清 LDH の高値が認められたために当科に紹介となった。

入院時現症：身長 167.4 cm、体重 68.35 kg、血圧 110/

60 mmHg、脈拍 60/分、整、体温 37.2°C、眼球結膜貧血なし、眼瞼結膜黄染なし、表在リンパ節触知せず。胸部打聴診異常を認めず、腹部は平坦かつ軟で肝を触知しない。

入院時検査所見：入院時の血液検査所見 (Table 1) では、異常芽球が 95% を占める白血球増加、血性尿酸値および LDH 値の上昇を認めていることより、急性白血病と考え、骨髓検査を施行した。骨髓は過形成であり、芽球が 95.8% を占め、peroxidase 染色陰性を示しており、ALL と診断した。

入院後の経過：入院後 ALL に対する寛解導入療法として cyclophosphamide (CPM: 1,200 mg/m², D1), daunorubicin (DNR: 45 mg/m², D1-3), L-asparaginase (L-ASP: 6,000 IU/m², D5, 8, 11, 15, 18, 22), prednisolone (PSL: 60 mg/m², D1-21) および VCR (2 mg, D1, 8, 15, 22) による併用化学療法を施行した。また、同時に感染予防として、ITCZ 200 mg/day の投与も開始した。当初、有害事象は認められなかったが、徐々に肝胆道系酵素の上昇を認め (Fig. 1)、このころより CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) Grade 3 にあたる便秘症状 (Fig. 2)、同じく Grade 2 の四肢のしびれ、全身倦怠感の出現を認めた。続いて、SIADH とと思われる低 Na 血症¹⁻⁵⁾、低尿酸血症を認めた。ただちに ITCZ の投与を中止し、便秘症状については十分な下剤の投与を、低 Na 血症については、補液制

*東京都大田区大森西 6-11-1

Table 1. Laboratory findings at hospital admission

WBC	18,300/ μ L	CRP	0.8 mg/dL	Bone marrow exam		Surface antigen	
Myelo	2.5%	Na	128 mEq/L	NCC	29.6 \times 10 ⁴ / μ L	CD2	1.8%
Seg	16.5%	K	4.1 mEq/L			CD3	0.7%
Ly	18.0%	Cl	97 mEq/L	Blast	95.8%	CD4	2.0%
Mo	3.0%	Ca	8.8 mg/dL	Pro	0%	CD5	11.9%
Ba	5.5%	IP	3.8 mg/dL	Myelo	0%	CD7	1.6%
Blast	51%	TP	6.7 g/dL	Meta	0.2%	CD8	1.2%
RBC	441 \times 10 ⁴ / μ L	Alb	4.2 g/dL	Seg	1.6%	CD10	10%
Hb	13.2 g/dL	UN	18 mg/dL	Lym	0.4%	CD19	99.3%
PLT	4.5 \times 10 ⁴ / μ L	Cre	0.97 mg/dL	Eryth	1.2%	CD20	31.0%
		UA	11.1 mg/dL			CD13	1.9%
PT	14.4 sec	AST	237 IU/L	Peroxidase stain	(-)	CD14	1.7%
APTT	36.7	ALT	51 IU/L			CD33	1.9%
FIB	474 mg/dL	LDH	8,999 IU/L	Chromosome		CD41	1.9%
FDP	42.3 μ g/mL	ALP	180 IU/L	46XY	(20/20)	CD56	1.7%
Endocrine function test						HLA-DR	90.1%
ACTH	40.7 pg/mL	F-T3	3.08 pg/mL				
ADH	1.65 pg/mL	F-T4	2.23 pg/mL				
Ald	390 pg/mL	TSH	0.31 pg/mL				
PRA	20/ng/mL/hr						

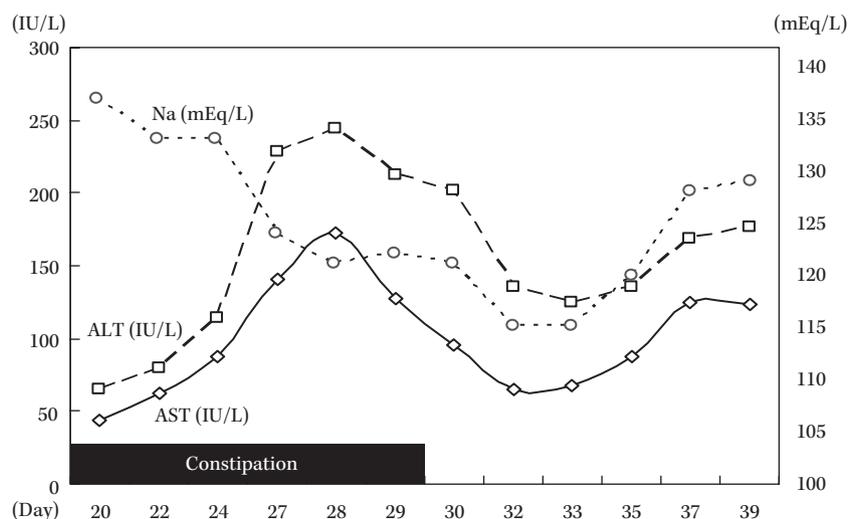


Fig. 1. Clinical course after admission: Constipation developed from about day 25 accompanied by a decrease in the serum sodium level. Sodium supplementation was attempted by increasing fluid replacement volume but the serum sodium level continued to decrease, dropping to as low as 115 mEq/L by day 31, when the patient developed central symptoms and was treated with water restriction and a diuretic.

限, Na 投与を実施したところ, 肝障害の改善に加え, 低 Na 血症の改善を認めた (Fig. 2)。便秘症状については遷延したが, 絶食, 補液により軽快した。以上の経過より ITCZ による VCR の毒性が増強されたものと考え, 以後, 抗真菌剤を fluconazole (FLCZ) に変更したところ, VCR を投与しても前述のような有害事象は認められず, 治療を継続している。

II. 考 察

VCR の毒性として腸管運動麻痺を含む末梢神経障害

および SIADH の惹起があることはよく知られているが, われわれは ALL の寛解導入療法に際し, VCR と ITCZ の相互作用により, VCR の有害事象が増強されたと思われる症例を経験した。VCR と ITCZ の併用による相互作用の発現は, 小児 ALL の治療例において多く報告されているが^{8,7)}, 成人例での報告は散見されるのみである^{8,9)}。VCR は cytochrome P450 の一つである CYP3A4 によって代謝されることが明らかとなっており, CYP3A4 阻害薬との併用により VCR の毒性が重篤

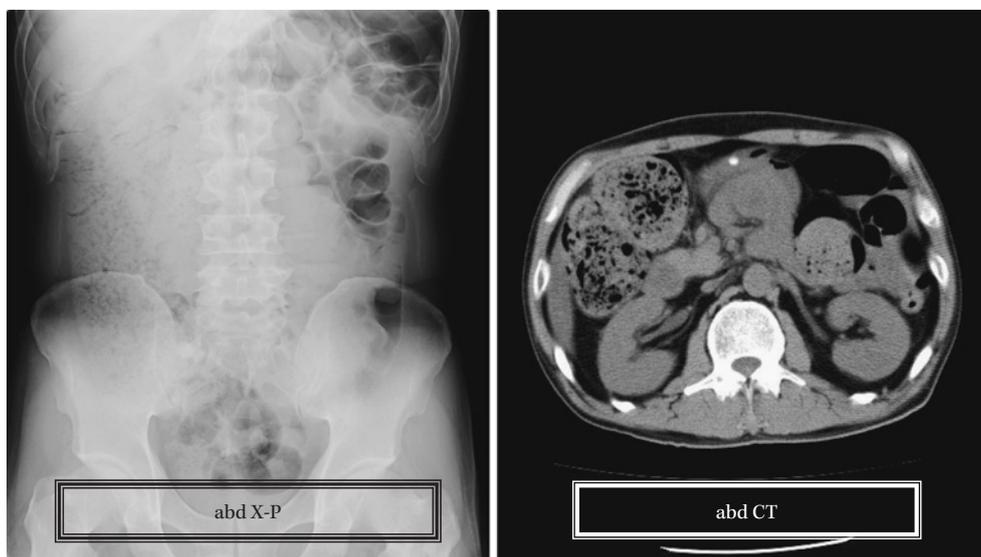


Fig. 2. Abdominal XP and CT: X-ray photoelectron spectroscopy shows marked gas accumulation, while CT shows accumulation of feces from ileum terminal to descending colon with an enlargement of the intestine.

化するとの報告がある^{10,11)}。今回併用したITCZもCYP3A4阻害薬であり、併用によりVCRの代謝が阻害されて血中濃度が上昇し、肝障害とともに神経毒性や腸管運動麻痺、低Na血症の重篤化を来したものと考えられる。その後に変更したFLCZはCYP3A4の阻害が弱いとされ、VCR併用時における代替薬となりうるとされている。抗真菌薬によるCYP3A4阻害作用については、Sakaedaらが、各種抗真菌薬間のCYP3A4に対する影響の比較試験を行っている。この試験において、nifedipine酸化酵素活性を用い、各種抗真菌薬投与時におけるIC₅₀を測定し、FLCZにおいて13.1 μMであったのに対し、ITCZにおいては0.0326 μMと強い阻害作用を示したと報告している¹²⁾。本症例では、CYP3A4阻害作用の強力なITCZを用いたことにより、VCRの血中濃度が上昇し、その有害事象が遷延したものと考えられた。

III. 結 語

VCRとITCZの相互作用により重篤な有害事象を発症した症例を経験した。アゾール系抗真菌薬については、CYP3A4を阻害するとされているとされている。VCRはCYP3Aで代謝されるとされ、そのCYP3Aについては遺伝子多型が数多く報告され、これらの遺伝子多型により薬剤の代謝が規定され、さらには有害事象の頻度、また薬剤感受性なども推定できる可能性があるとされる^{13,14)}。本症例では、遺伝的背景やCYPの発現については検討していないが、アゾール系抗真菌薬などのCYP3A4阻害薬とVCRなどのCYP3A4で代謝を受ける薬剤について、CYPの遺伝子多型を検討することは有害事象を軽減でき、かつ有効な抗腫瘍効果を得ることができる可能性があると考えられた。

文 献

- 1) 厚生労働省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班：平成13年度総括研究事業報告書。2002; 30-1
- 2) Schwartz W B, Bennett W, Curelop S, Bartter F C: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23: 529-42
- 3) 吉田 尚, 山田研一, 伊藤宏道, 蓮沼桂司, 椎名正他：抗利尿ホルモン分泌異常症。日本臨床 1987; 45: 852-8
- 4) 宮中 敬, 富田公夫：ADH不適合分泌症候群。ホルモンと臨床 2002; 50: 813-21
- 5) Murphy J A, Ross L M, Gibson B E: Vincristine toxicity in five children with acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1995; 346: 443
- 6) Bermudez M, Fuster J L, Linares E, Galera A, Gonzalez C: Itraconazole-related increased vincristine Neurotoxicity. Case report and review of literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 389-92
- 7) Bohme A, Ganser A, Hoelzer D: Aggravation of vincristine-induced neurotoxicity by itraconazole in the treatment of adult ALL. *Ann Hematol* 1995; 71: 311-2
- 8) Gillies J, Hung K A, Fitzsimons E, Soutar R: Severe vincristine toxicity in combination with itraconazole. *Clin Lab Haem* 1998; 20: 123-4
- 9) 吉山友二：臨床で重要な薬物相互作用と患者マネジメント。薬局 2003; 54: 1242-6
- 10) 丹羽俊朗, 白神歳文, 高木 明：抗真菌剤の薬物相互作用—薬物代謝酵素に及ぼす影響—。薬学雑誌 2005; 125: 795-805
- 11) Gregg C R: Drug Interaction and Anti-infective Therapies. *Am J Med* 1999; 106: 227-37
- 12) Sakaeda T, Iwaki K, Kakumoto M, Nishikawa M, Niwa T, Jin J S, et al: Effect of micafungin on cyto-

- chrome P450 3A4 and multidrug resistance protein 1 activities, and its comparison with azole antifungal drugs. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57: 759-64
- 13) Dennison J B, Jones D R, Renbarger J L, Hall S D: Effect of CYP3A5 expression on vincristine metabolism with human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321: 553-63
- 14) Dennison J B, Kulanthaivel P, Barbuch R J, Renbarger J L, Ehlhardt W J, Hall S D: Selective metabolism of vincristine in vitro by CYP3A5. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 1317-27

Case of a patient with acute lymphocytic leukemia (ALL) who developed serious adverse reactions caused by drug interactions between vincristine (VCR) and itraconazole (ITCZ)

Daisuke Nagase, Kazuhiko Natori, Susumu Ishihara,
Yoshinori Fujimoto, Haruka Izumi and Yasunobu Kuraishi

Division of Hematology and Oncology, Toho University Medical Center, 6-11-1 Omori-Nishi, Ota-ku, Tokyo, Japan

A 51-year-old man diagnosed with acute lymphocytic leukemia, was treated with a multi-drug regimen including vincristine (VCR), along with itraconazole (ITCZ) as prophylaxis against potential fungal infections. He developed adverse reactions, included constipation, numbness of the extremities and hyponatremia, in addition to hepatic damage, all of which were thought to have resulted from the use of VCR, with ITCZ was discontinued, the fluid replacement volume was decreased along with sodium supplementation, and the patient's condition improved. Vinca alkaloids are metabolized by CYP3A4, an isoform of cytochrome P450. In this connection all of the azole antifungals are known to inhibit CYP3A4 inhibitors. In our case, the serious adverse reactions observed were thought to have resulted from the drug interactions between VCR and ITCZ which led to a delay in VCR metabolism.