

タクロリムス(プロGRAF®)療法について

タクロリムスの特徴・効果・効能

- タクロリムスは 1984 年に茨城県つくば市の土壌で分離された放線菌の代謝産物として発見されました。
- 免疫調整剤の一種であり、わが国では 1993 年に肝移植における拒絶反応の抑制に用いられ、以降腎臓・心臓・肺・脾臓などの臓器移植後の拒絶反応を抑えるのに用いられてきました。
近年では、関節リウマチ、重症筋無力症、ループス腎炎などの自己免疫性疾患の治療薬としても使用されています。
- 重症・難治性潰瘍性大腸炎の治療に用いられる同様の作用の免疫調節剤にシクロスポリン(サデ・イム・ネール®)があります。どちらもヘルパーTリンパ球からIL-2 などのサイトカイン産生を抑えることで、腸炎を抑える効果を発揮すると考えられています。
一方で、その構造はまったく異なり、タクロリムスはシクロスポリンより体内で約 100 倍近い免疫抑制作用を有するとされています。また、胆汁や粘膜障害の影響を受ける事が無いため、点滴ではなく経口投与でも血中濃度の安定性が高いとされています。
- この治療法を 3 カ月継続した場合の有効性は約 70%でした。また、3 か月の継続投与でステロイド減量効果が認められています。(平均 20~25mg/日→8~9mg/日、重症例難治例で平均 39mg/日→8.6mg/日)

タクロリムスの副作用とその対策

- 副作用としては、ふるえなどの中枢神経症状(頭痛、振戦、痙攣、不眠、幻覚など)、ほてり、高血糖、腎障害、心毒性(心不全・不整脈など)、感染症などがあります。通常は血中濃度を測定することである程度副作用を予防することが可能で、副作用が出ても多く場合は投与量の減量、中止などで軽快します。
すでに心疾患・腎疾患がある方は少量ずつ使用するか、使用が困難な場合もあります。
- 全身状態が不良の場合や、ステロイドホルモン剤を併用している場合などは、感染のリスクが上がるため、マスク着用など感染予防に努めていただき、血液検査などで感染症をモニターします。
(ステロイド・そのほかの免疫調節剤を内服している場合は抗生剤を内服していただく場合があります。)

重要な副作用

- 悪性腫瘍について
動物実験では悪性腫瘍の発生や遺伝子変異は認められませんでした。肝移植・腎移植後や関節リウマチの治療中リンパ腫をはじめとした悪性腫瘍の発現が報告されています。しかし、長期経過中の発癌であるため、タクロリムスだけに原因があるかどうかは明らかではありません。
- 妊娠・出産について
薬剤による妊娠についての安全性については、一般にアメリカの食品医薬品局(FDA: Food and Drug Administration)による危険度分類が用いられています。タクロリムスはこの中で、「必要に応じて服用してよい」レベルに分類されています(表 1・2 参照)。
動物実験では催奇形性・胎児毒性や精子形成・運動能への障害が報告されていますが、人への影響は明らかではありません。このため妊娠中や近く妊娠を予定している場合には投与すべきではないと考えられます。
一方、タクロリムス使用終了後に妊娠した場合は、胎児に影響はないとされています。将来妊娠を予定する場合、この治療方法で病状が安定すれば、患者様・将来生まれるお子様のために良い状態になると考えられます。
以上の内容を踏まえて、主治医と相談の上、必要に応じてこの治療方法を選択します。

内服時の注意

- 当院での内服方法：内服開始直後から約 2 週間の間は週 3 回、早朝にプロGRAF内服前の血液検査で血中濃度を測りますので、朝は薬を飲まずに来院して、血液検査後に内服してください。

トラフ値(早朝内服前の最も低い血中濃度)を測りながら内服量を調節します。初めの 2 週間は高トラフ(10~15ng/ml)、その後は低トラフ(5~10ng/ml)で約 3 カ月内服を続けます。

- 服用し忘れた場合は気づいたときにできるだけ 1 回分を服用してください。(次に服用する時間は 5 時間以上あけてください。)

グレープフルーツ(ジュース)や一部のかんきつ類(ブンタン・ハッサクなど)と一緒に服用すると薬の作用が強くなる場合がありますので避けてください。

- 内服中に予防接種を受ける場合は、効果が増強・減弱する可能性があるためあらかじめ担当医にご相談ください。

その他の注意点

- 今回保険適応となるタクロリムス療法は、潰瘍性大腸炎の寛解導入療法で内服治療期間は約 3 ヶ月です。(難治性(ステロイド抵抗性または依存性)の活動期潰瘍性大腸炎(中等症から重症に限る))

- 今までの研究では、それ以外にも潰瘍性大腸炎の寛解維持療法や、クローン病の寛解導入治療としても優れた効果を発揮することが知られています。ただし、これらの治療については現時点ではまだ限られた報告に基づくもので、効果や安全性に関するデータが十分ではないと考えられているため保険適応診療ではありません。

(腸管バッチェット病に関して、タクロリムス治療に関する報告のデータはほとんどありません。

類似の作用を有するシクロスポリンは、バッチェット病に有効であったとする報告が多数ある一方で、バッチェット病の神経病変を誘発したり、腸管病変が悪化したとの報告も一部に見られます。)

表 1 妊娠に対する薬剤の安全性：FDA 分類

A	動物・妊婦での研究を十分行った結果、胎児に危険性がない
B	おそらく危険性はなく安全と考えられる
C	危険とも安全とも明白ではなく、有益性が危険性を上回る場合に注意して投与する
D	危険性の証拠があるが、緊急時には妊婦に投与することで利益があり容認されうる
X	動物・人体実験とも胎児への有害性が証明され、投与は原則的に避けるべきと考えられる

表 2 潰瘍性大腸炎に用いられる薬の FDA 分類(2008 年 7 月現在)

B	メサラジン(5-ASA、ペンタサ®) サラゾスルファピリジン(SASP、サラゾピリン®) メトロニダゾール(フラジール®) プレドニン注腸(プレドネマ®) ロペラミド塩酸塩(ロペミン®) H2 受容体拮抗剤(ガスター®など)
C	ステロイドホルモン剤(プレドニン®) シクロスポリン(サンディミュン®、ネオール®) シプロフロキサシン(シプロキサン®) タクロリムス(プログラフ®) リンデロン®座薬 デキサメサゾン注腸(ステロネマ®) ビスホスホネート製剤(骨粗鬆症治療薬)
D	アザチオプリン(イムラン®、アザニン®) メルカプトプリン(6-MP、ロイケリン®)

炎症性腸疾患(IBD)センターにご入院中は、おのおのの患者さんにどの治療が最も適切か、つねに専門の内科医・外科医と、看護師、薬剤師、栄養師などのスタッフがグループとなって話し合い、患者様の状態、検査結果や病変の状態、病気の経過や薬の投与量、副作用の有無などの情報から総合的に判断しながら皆さんにお伝えしていきます。ご不明点や心配なことがありましたら、いつでも主治医グループの担当者にお尋ね下さい。

横浜市立大学附属市民総合医療センター・炎症性腸疾患(IBD)センター

2009.8 月