

研究ノート

代謝酵素阻害作用を有する抗 HIV 薬とステロイド剤との薬物相互作用に関する調査

嶺 豊春, 室 高広, 兒玉 幸修, 中村 忠博, 佐々木 均

長崎大学病院薬剤部

背景: 抗 HIV 薬の多剤併用療法では、ブースターを少量併用されるが、ステロイド剤など他剤との薬物相互作用が臨床上的問題となる。今回ブーストした抗 HIV 薬とステロイド剤の併用状況とステロイドによる副作用の発現状況を調査した。

結果: 対象患者は計 32 例、ステロイド併用で、ブースター無レジメン群が 9 例、ブースター有レジメン群が 23 例であった。副作用が発現した 2 症例の詳細を示す。症例 1: ダルナビル/リトナビル服用中、トリアムシロン注併用で満月様顔貌、末梢性浮腫をきたした。ステロイド中止で回復した。症例 2: フルチカゾンの吸入/点鼻とプレドニゾロン内服中、ラルテグラビルをエルビテグラビル/コビスタットへ変更後、ブースターが副腎不全をさらに増悪させる要因となった可能性が考えられた。ステロイド内服を漸減し中止した。

結論: HIV 感染症治療中にステロイドを併用する際はブースターによる薬物相互作用と副作用発現に注意する。

キーワード: 抗 HIV 薬, ブースター, リトナビル, コビスタット, ステロイド, 薬物間相互作用

日本エイズ学会誌 22: 51-56, 2020

背景

HIV 感染症の多剤併用療法 (ART) では、主薬の血中濃度の上昇と持続を目的として薬物動態学的増強因子 (ブースター) と呼ばれる Cytochrome P450 (CYP) 阻害剤を少量併用する。これにより 1 日 1 回投与が可能となる。ブースターとしてリトナビル (RTV), コビスタット (COBI) が使用されるが、CYP3A4 等で代謝される薬剤との薬物相互作用が臨床上的問題となる。以前より RTV を用いた ART と吸入ステロイド薬フルチカゾン (FP) の併用による、医原性クッシング症候群や副腎皮質機能抑制が報告されてきた¹⁾。また RTV と経口ステロイドの併用によりステロイド曝露量が増大するとの報告もある²⁾。临床上、喘息合併例での吸入ステロイド使用、ニューモシスチス肺炎への点滴ステロイド使用、免疫再構築症候群 (IRIS) 発症時への経口ステロイド使用等、抗 HIV 薬とステロイド剤の併用は多いが、これらステロイド剤にブースター含有 HIV 薬を併用した場合の、局所性または全身性のステロイド副作用のリスクに関する国内の調査研究は少ない³⁾。また海外のガイドラインに相互作用の記載はあるが、国内のガイドラインでは情報が少なく認知が広がっていない現状である^{4,5)}。そこで、RTV, COBI, ダルナビル (DRV) 等の強力な CYP3A4

阻害作用を有する抗 HIV 薬とステロイド剤との併用例についてステロイド剤の副作用発現状況を調査した。

方法

長崎大学病院による単施設研究として、臨床研究倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: 17041720)。

1. 調査対象者

2010~2016 年に抗 HIV 療法を施行された HIV 感染症患者のべ 256 例のうち、調査期間中にステロイド剤が併用された患者を対象とした。併用薬に関する情報は他院からの処方薬を含めすべて処方歴や紹介状等、診療録から得た。

2. 調査項目

対象患者を、ブースター無の ART 群 (Non-boost 群), RTV でブーストした ART 群 (RTV-boost 群), COBI でブーストした ART 群 (COBI-boost 群) の 3 群に分け、患者背景 (性別, ステロイド併用開始時の年齢, CD4 数, HIV-RNA 量, ART キードラッグ) と、併用されたステロイド剤の使用目的, 成分名, 種類または剤型, ステロイド剤に起因すると推測された副作用の発現症例数を調査し比較した。薬剤が変更された場合は別症例としてカウントした。ステロイド剤による副作用発現は、内分泌学的異常 (副腎機能不全, 医原性クッシング症候群), 眼障害 (白内障, 緑内障) の病名登録または診療録への単語記載が確認された症例, および期間中の新たな骨粗鬆症薬の追加が確認された症例と定義した。さらに、副作用発現症例では、診療録より詳細な治療内容を調査した。服薬面談ができた患者にお

著者連絡先: 嶺 豊春 (〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1 長崎大学病院薬剤部)

E-mail: tomine@nagasaki-u.ac.jp

2019 年 3 月 27 日受付; 2019 年 11 月 2 日受理

いては聞き取りで情報を得た。副作用評価は、有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版を用いた。

結 果

調査対象は 32 例であり、患者背景を表 1 に示す。Non-boost 群は 9 例、RTV-boost 群 10 例、COBI-boost 群 13 例だった。キードラッグは、Non-boost 群がラルテグラビル (RAL)、アタザナビル、RTV-boost 群が DRV、ホスアンブレナビルであり、COBI-boost 群は全例エルビテグラビル (EVG) だった。併用されたステロイド剤の使用目的と成分名、剤型を表 2 に示す。ステロイド剤の使用目的は、3 群全体で気管支喘息 (50%)、アレルギー性鼻炎 (34%) が主であり、その他フルチカゾン (FP, FF) 吸入剤、ブデソニド (BUD) 吸入剤、トリアムシノロン (TA) 注射剤が使用されていた。RTV-boost 群、COBI-boost 群で眼科疾患 (網膜炎、嚢胞様黄斑浮腫) にデキサメタゾン (DEX) や TA が局所投与されていた。COBI-boost 群でのみ悪性リンパ腫、IRIS へのステロイド全身投与が認められた。

ステロイド剤による副作用発現状況として内分泌異常が 32 例中 2 例 (6%)、RTV-boost 群 10 例中 1 例 (10%)、COBI-boost 群 13 例中 1 例 (8%) にそれぞれ認められた (表 2)。眼障害の発現症例はなかった。骨粗鬆症薬の追加は COBI-boost 群に 1 例 (3%) 認められたが、これはステロイド骨粗鬆症の予防投与だった。以下ステロイド剤による内分泌学的異常が認められた 2 例の詳細を記載する。

症 例 1

患者：50 代男性。

合併症：帯状疱疹後神経疼痛、アレルギー性鼻炎。

現病歴：X-2 年、保健所検査で HIV 抗体陽性を認め感染が判明した。治療導入前の CD4 数は 203 cells/ μ L、HIV-

RNA 量は 17,000 copies/mL だった。RTV 100 mg で boost した DRV 800 mg、テノホビル/エムトリシタビン (TDF/FTC) による ART が開始された。アドヒアランス良好であり、CD4 数は 200~300 cells/ μ L で推移し、HIV-RNA 量は抑制良好だった。X 年 3 月、受診時に診察上、食欲亢進、両上下肢浮腫、満月様顔貌、急性の体重増加 (4 kg 増) が認められた。X 年 2 月末頃から食欲亢進、両上下肢浮腫を自覚し始め、被偽薬としてプレガバリンが中止された。X 年 5 月の再受診時で食欲亢進と両上下肢浮腫、体重増加に改善がみられたが、一方で満月様顔貌は改善なく、むしろ増悪傾向だった。この際の詳細な併用薬聴取で、X 年 2 月にかかりつけ医院での花粉症対策として TA 筋肉内注射 (1 回 40 mg) の併用が分かった。ステロイドの追加投与を中止し経過観察したところ、X 年 7 月に満月様顔貌の症状改善が認められた (図 1)。

症 例 2

患者：30 代男性。

合併症：ニューモシスチス肺炎、播種性非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス腸炎、カンジダ食道炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎。

現病歴：X-8 年、近医皮膚科で症状再発を繰り返す帯状疱疹と持続する発熱に対し HIV 抗体検査を施行し陽性が判明、紹介入院となった。治療導入前の CD4 数は 25 cells/ μ L、HIV-RNA 量は 160,000 copies/mL だった。X-8 年 1 月、RAL、TDF/FTC による ART が開始された。X-8 年 3 月に非結核性抗酸菌症を発症し IRIS と診断され、リファンピシン (RFP) + エサンブトール + アジスロマイシンとプレドニゾロン (PSL 30 mg) が開始された。アドヒアランス良好で HIV-RNA 量は抑制良好だったが CD4 数の回復は緩やかなため抗酸菌症の予防投与は長期に及んだ。X-3 年

表 1 患 者 背 景

	Non-boost (n=9) [§]	RTV-boost (n=10) [§]	COBI-boost (n=13) [§]	全体 (n=32)
性別：男性	5 (44)	10 (100)	13 (100)	28 (88)
年齢* (歳)	46 (32~70)	42 (37~53)	41 (32~46)	43 (32~70)
CD4 数* (cells/ μ L)	463 (322~644)	461 (342~647)	485 (331~673)	470 (322~673)
HIV-RNA 量<20 (copies/mL)	9 (100)	10 (100)	13 (100)	32 (100)
抗 HIV 薬のキードラッグ				
	RAL 8 (89)	DRV/r 9 (90)	EVG/COBI (TDF/FTC 配合) 10 (77)	
	ATV 1 (11)	FPV/r 1 (10)	EVG/COBI (TAF/FTC 配合) 3 (23)	

[§] 抗 HIV 薬とステロイド剤との併用例数、のべ人数で表記、* 年齢、CD4 数は、ステロイド併用開始時の中央値 (最小値~最大値) で表記、それ以外の性別、HIV-RNA 量<20、抗 HIV 薬のキードラッグは、例数 (%) で表記、抗 HIV 薬のキードラッグの略号の説明：RTV, ritonavir ; RAL, raltegravir ; ATV, atazanavir ; DRV/r, darunavir/ritonavir ; FPV/r, fosamprenavir/ritonavir ; EVG, elvitegravir ; COBI, cobicistat ; TDF, tenofovir disoproxil fumarate ; TAF, tenofovir alafenamide fumarate ; FTC, emtricitabine.

表 2 抗 HIV 薬と併用されたステロイド剤の使用目的・種類および副作用の発現状況

	Non-boost (n=9)	RTV-boost (n=10)	COBI-boost (n=13)	全体 (n=32)
併用されたステロイド剤の使用目的*				
気管支喘息 ^a	5 (56)	5 (50)	6 (46)	16 (50)
アレルギー性鼻炎 ^b	4 (44)	4 (40)	3 (23)	11 (34)
網膜炎 ^c	—	1 (10)	1 (8)	2 (6)
嚢胞様黄斑浮腫 ^d	—	—	1 (8)	1 (3)
悪性リンパ腫 ^c	—	—	1 (8)	1 (3)
免疫再構築症候群 ^f	—	—	1 (8)	1 (3)
併用されたステロイド剤の種類 (剤型)*				
FP (吸入) ^a	4 (44)	4 (40)	3 (23)	11 (34)
FF (点鼻) ^b	4 (44)	3 (30)	3 (23)	10 (31)
FF (吸入) ^a	—	—	2 (15)	2 (6)
BUD (吸入) ^a	1 (12)	1 (10)	1 (8)	3 (9)
DEX (注射, 局所) ^c	—	1 (10)	1 (8)	2 (6)
DEX (注射, 全身) ^c	—	—	1 (8)	1 (3)
TA (注射, 局所) ^d	—	—	1 (8)	1 (3)
TA (注射, 全身) ^b	—	1 (10)	—	1 (3)
PSL (経口) ^f	—	—	1 (8)	1 (3)
ステロイド剤による副作用発現*				
内分泌学的異常	0	1 (10)	1 (8)	2 (6)
眼障害	0	0	0	0
骨粗鬆症薬の追加	0	0	1 (8)	1 (3)

* 例数 (%) で表記, ^{a-f} 併用されたステロイドの使用目的と種類との対比を表記。FP, fluticasone propionate ; FF, fluticasone furate ; BUD, budesonide ; DEX, dexamethasone ; TA, triamcinolone acetonide ; PSL, prednisolone.

12月, 4年にわたる抗酸菌症治療が終了し ART 変更を検討, COBI 150 mg で boost した EVG 150 mg, TDF/FTC へ切替えられた。PSL 投与は投与開始後に漸減され, ART 切替時点の維持用量は 2.5 mg, 投与期間は 5 年 11 カ月だった。PSL 漸減途中で IRIS の再燃 (発熱と腹痛) が認められ PSL 投与は長期に及んだが眼病変の発現はなかった。X 年 8 月, PSL の中止・用量調整を踏まえ内分泌内科に紹介された。迅速 ACTH 負荷試験 (テトラコサチド 0.25 mg 静注) の結果, ACTH の投与前値, コルチゾールの投与前値, 30 分後値, 60 分後値はそれぞれ 30.7 pg/mL, 5.7 μg/dL, 13.3 μg/dL, 14.0 μg/dL と低値を示し, 医原性副腎機能低下症と診断され, PSL の漸減中止の方針となった。減薬に伴うリバウンドを起こすことはなく, 漸減開始から 84 日後 (X+1 年 1 月), 投与終了した (図 2)。

考 察

長崎大学病院におけるステロイド剤と抗 HIV 薬との併用例について後方視的に調査した。症例 1 では, ステロイ

ド注射との併用後に副作用が発現した。副作用は満月様顔貌を契機に発見された。症状発現の前後で ART は変更されておらず, 他のステロイド剤の併用歴はなかった。Song らの報告によると⁶⁾, RTV と TA との併用投与に関連した医原性クッシング症候群は, TA の注射後 2 週間目には症状が発現する傾向が確認されている。本症例も TA 投与後 2 週間目には症状が認められ, 発現時期に関して同様の結果だった。

TA の懸濁注射製剤は持続性に優れ, 1 回の筋肉内注射により有効血漿中濃度は 2~3 週間持続する⁷⁾。TA の肝代謝には CYP3A4 が関与しており^{8,9)}, Ramanathan らの報告では, RTV とロピナビルで治療中の患者に TA を硬膜外注射したところ, 血漿中 TA 濃度が 2 倍に上昇し, 消失半減期が 170 倍に延長した¹⁰⁾。本症例で使用された RTV, DRV はいずれも CYP3A4 阻害作用を有しており, 両剤の相加的な肝代謝阻害の結果, TA によるクッシング症候群の発現リスクが上昇したものと推察されたが, ステロイド剤の血中濃度が得られておらず臨床経過からの推察の域を得な

いが典型的と考えられた。

症例2では、経口 PSL と外用 FP の長期使用を契機として副作用が発見された。本症例ではステロイドの多剤併用中に、RAL から EVG/COBI/TDF/FTC ヘレジメンが変更された。COBI もまた RTV 同様に強力な CYP 阻害剤である。PSL, FP の肝代謝には CYP3A4 が関与している^{8,9)}。Penzakらの行った薬物動態解析では²⁾、RTV 併用下、PSL の血中濃度-時間曲線下面積は 37% 増加していた²⁾。FP はグルココルチコイド受容体との結合親和性が高く¹¹⁾、RTV 併用下で FP の血中濃度-時間曲線下面積が 350 倍に上昇した¹²⁾。加えてレジメン切替前に PSL, FP の肝代謝を誘導する RFP が併用されていた¹³⁾。本症例では迅速 ACTH 負荷試験によるコルチゾールの前値および頂値の反応は不十分であり、ステロイド離脱症候群の臨床症状を伴わない部分的な副腎機能低下の状態が示唆された¹⁴⁾。EVG/COBI/TDF/FTC への切り替え後、COBI による薬物代謝酵素阻害の発現と RFP による薬物代謝酵素誘導の解除が相加的に重なることで副腎機能の低下をさらに増悪させる要因となった可能性が推察された。

ブースターを利用した DRV や EVG の配合剤は、服薬の簡便性や高いジェネティックバリアの点から有用性が高い。ART 継続下において、IRIS の対応、難治性気管支喘息やラムゼイ・ハント症候群の治療¹⁵⁾ においてやむを得ずステロイドの治療を優先させる状況は臨床発生しうる。このようなステロイドが長期にわたる場合には、インテグラーゼ阻害薬に変更する等、ブースター free の ART ヘレジメンを選択することがより安全性の高い治療戦略となりうるだろう。他方、すでに治療中の ART 継続を優先する場合の対応策としては、ステロイドの変更が考えられる。DHHS ガイドラインでは、吸入 FP や点鼻 FP を長期使用する場合、全身性の副作用リスクよりもステロイド使用のベネフィットの可能性が大きい場合を除き併用を避けること、ベクロメタゾンの代替治療が使用しやすくと推奨されている⁴⁾。局所投与でのベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、TA はすべてのプロテアーゼ阻害剤、ブースターと併用しないこと、EACS ガイドラインでは、FP 吸入、BUD 吸入、モメタゾン吸入、TA とブースター併用 ART では併用しないことが推奨されている⁵⁾。

今回の調査では BUD, DEX による副作用発現は認められなかったが、いずれも CYP3A4 による肝代謝を受けるためブースター併用には注意を要する。DEX は肝代謝誘導により ART 薬の曝露量が減少する可能性があり、長期併用時は代替ステロイドか代替 ART を検討することが推奨されている。

結 語

CYP3A4 阻害作用を有する抗 HIV 薬とステロイド剤を併用する場合には、薬物間相互作用の影響を考慮しつつ副作用発現および増悪に注意した副作用管理が重要である。

謝辞

本研究は 2016 年度科学研究費助成事業「代謝酵素阻害作用を有する抗 HIV 薬とステロイド剤との薬物相互作用に関する臨床研究」(課題番号: 16H00549, 研究代表者: 嶺豊春) の一環として実施し、第 32 回日本エイズ学会学術集会にて報告した。研究実施と論文執筆にあたり、ご助言をいただいた皆様方に深く感謝する。

利益相反: 本研究において利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) Canalejo E, Pacheco MS : Cushing syndrome due to ritonavir-fluticasone interaction. *CMAJ* 184 : 1714, 2012.
- 2) Penzak SR, Formentini E, Alfaro RM, Long M, Natarajan V, Kovacs J : Prednisolone pharmacokinetics in the presence and absence of ritonavir after oral prednisone administration to healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 40 : 573-580, 2005.
- 3) 関谷綾子 : フルチカゾン点鼻薬とリトナビル併用により医原性クッシング症候群をきたした 1 例. *HIV 感染症と AIDS の治療* 7 : 47-50, 2016.
- 4) A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) : Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV, developed by the DHHS panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 2/25/2019 (accessed October 25, 2018)
- 5) 立川夏夫, 吉村幸浩, 澤木賢司, 堀内弘司, 宮田順之 : EACS Guidelines special edition version 9.1 October 2018 日本語版. 東京, ワイリー・パブリック・ジャパン株式会社, 2019.
- 6) Song Y, Schroeder JR, Bush LM : Iatrogenic cushing syndrome and secondary adrenal insufficiency related to concomitant triamcinolone and ritonavir administration : a case report and review. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 13 : 511-514, 2014.
- 7) ケナコルト®A インタビューフォーム. 2016 年 7 月改訂 (新様式第 3 版).
- 8) Albert NE, Kazi S, Santoro J, Dougherty R : Ritonavir and epidural triamcinolone as a cause of iatrogenic Cushing's

- syndrome. *Am J Med Sci* 344 : 72-74, 2012.
- 9) Matoulková P, Pávek P, Malý J, Vlček J : Cytochrome P450 enzyme regulation by glucocorticoids and consequences in terms of drug interaction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 10 : 425-435, 2014.
- 10) Ramanathan R, Pau A : Iatrogenic cushing syndrome after epidural triamcinolone injections in an HIV type 1-infected patient receiving therapy with ritonavir-lopinavir. *Clin Infect Dis* 47 : e97-e99, 2008.
- 11) Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W : Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J* 28 : 1042-1050, 2006.
- 12) Foisy MM, Yakiwchuk EM, Chiu I, Singh AE : Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone : a review of the literature. *HIV Med* 9 : 389-396, 2008.
- 13) 川合眞一, 市川陽一 : 合成グルココルチコイドと他薬剤との相互作用. *日本臨床* 52 : 219-224, 1994.
- 14) 河手久弥, 高柳涼一 : 副腎皮質機能低下を早期診断・治療するために. *日内会誌* 103 : 878-885, 2014.
- 15) Devaleena DB, Ahilasamy N, Solomon S, Kumarasamy N : Ramsay hunt syndrome in a person with HIV disease. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 60 : 171-173, 2008.

Investigation of Drug Interaction Based on CYP Inhibitory Effect between Anti-Retrovirus Therapeutic Agents and Glucocorticoids

Toyoharu MINE, Takahiro MURO, Yukinobu KODAMA, Tadahiro NAKAMURA and Hitoshi SASAKI

Department of Hospital Pharmacy, Nagasaki University Hospital

Background : Ritonavir (RTV) and cobicistat (COBI), are used as pharmacokinetic booster to enhance levels of antiretrovirals for combination anti-retroviral therapy (ART), are inhibitors of the cytochrome P450 (CYP) isoenzyme. However, their powerful enzyme inhibition has the potential for serious drug-drug interactions (DDIs) between drugs metabolized by CYP3A4. There are few research studies on the risk of glucocorticoid side effects, between ART and glucocorticoids. We conducted a survey on medication usage about the co-administration of boosted antiretrovirals and glucocorticoids, and investigated the occurrence of side effects of glucocorticoids.

Results : There were 32 cases, 9 cases which used glucocorticoids together with non-boosted regimen, and 23 cases which used with boosted regimen. The expression cases of systemic steroid action were observed in two cases. Case 1 : Intramuscular injection of triamcinolone during RTV-boosted darunavir resulted in full moon-like face and peripheral edema. Clinical symptoms recovered by glucocorticoid discontinuation. Case 2 : While taking inhaled fluticasone and intranasal fluticasone and oral prednisolone, ART switch from raltegravir to COBI-boosted elvitegravir. Additional booster might exacerbate adrenal insufficiency. Glucocorticoid administration was tapered off.

Conclusion : These cases serve as reminder to clinicians to always consider DDIs by boosted ART regimens, when they are co-administered with glucocorticoids.

Key words : antiretrovirals, booster, ritonavir, cobicistat, glucocorticoid, drug-drug interaction