

厚生労働科学研究研究費補助金
小児疾患臨床研究事業

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの
有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究

平成 17 年度 研究報告書

主任研究者 飯島 一誠

平成 18 (2006) 年 4 月

厚生労働科学研究研究費補助金(小児疾患臨床研究事業)

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究

研究班構成員

	氏名	所属	職名
主任研究者	飯島一誠	国立成育医療センター腎臓科	医長
分担研究者	本田雅敬	東京都立八王子小児病院	副院長
	服部元史	東京女子医科大学腎臓小児科	教授
	渡井至彦	北海道大学病院泌尿器科	講師
	和田尚弘	静岡県立こども病院腎臓内科	医長
	木村利美	北里大学病院薬剤部	係長
	土田尚	国立成育医療センター総合診療部	医員
研究協力者	相川厚	東邦大学腎センター	教授
	宍戸清一郎	東京都立清瀬小児病院泌尿器科	医長
	中村秀文	国立成育医療センター治験管理室	室長
	大橋靖雄	東京大学医学部生物統計	教授
	矢田菜穂子	東京大学医学部生物統計	医師
	後藤芳充	名古屋第二赤十字病院小児科	副部長
	野津寛大	神戸大学大学院医学系研究科成育医学講座小児科学	助手
	亀井宏一	国立成育医療センター腎臓科	医員
	中山真紀子	国立成育医療センター腎臓科	レジデント
	大塚泰史	国立成育医療センター腎臓科	研究員
	西野由紀	国立成育医療センター腎臓科	研究員
	矢作尚久	横浜市立病院小児科	医師
オブザーバー	内田智昭	中外製薬	
	大槻 聡	中外製薬	

目 次

I. 総括研究報告	
小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、 用法・用量の検討・確立に関する研究	1
飯島一誠	
II. 分担研究報告	
1. 日本及び海外における小児腎移植の実態と MMF の使用状況	10
本田雅敬	
2. 小児腎移植における MMF の使用経験 (単一施設での検討)	17
服部元史	
3. 小児腎移植におけるタクロリムス併用下のミコフェノール酸 AUC 0-12 に関する研究	23
渡井至彦	
4. 地方病院における患児・家族密着型腎移植における小児腎移植での MMF の安全性	29
和田尚弘	
5. 小児腎移植におけるミコフェノール酸の薬物動態に関する研究	34
木村利美	
6. 米国での小児腎移植承認申請資料評価とプロトコル立案	43
土田尚	

平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）
総括研究報告書

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、
用法・用量の検討・確立に関する研究（H17-小児-002）

主任研究者 飯島一誠 国立成育医療センター腎臓科医長

研究要旨

腎移植は、腎不全の最終治療であり、腎不全患者、なかでも小児期腎不全患者の QOL の改善に最も有効な治療法である。ミコフェノール酸モフェチル（MMF）は最近開発された代謝拮抗薬であり、海外では、小児腎移植においても良好な成績が示され、薬物動態も明らかにされ、用法・用量や有効性・安全性が確立され、米国等で承認されている。一方、わが国では、MMF は成人の腎移植には適応が取得されているが、小児腎移植には適応は取得されておらず、多くの小児腎移植患者で適応外使用されている。

本研究は、わが国の小児腎移植において、MMF の薬物動態、有効性・安全性を検討し、用法・用量を確立するとともに、本研究結果をわが国における本薬の小児腎移植適応取得のための評価あるいは参考資料とすることを目的とする。また、本研究を通じて、小児腎移植領域での多施設臨床試験ネットワークの構築および体制整備を行うことも目的のひとつである。

本年度は、わが国の小児腎移植の現状と MMF 使用実態調査および米国での承認データの評価を行い、これらのデータを参考にして、わが国の小児腎移植患者を対象に MMF を投与し、その有効性・安全性、薬物動態を検討するための前方視的多施設臨床試験プロトコルを立案した。具体的には、米国での小児承認データと比較可能な Single-arm, open-label study（症例数 50 例）とし、エンドポイントは、有効性の主要評価項目を移植後 6 ヶ月間に生検で急性拒絶反応が証明された患者の割合とし、MMF 薬物動態等を副次的評価項目とした。また、安全性評価項目を有害事象発現割合とした。

分担研究者

本田雅敬
東京都立八王子小児病院副院長
服部元史
東京女子医科大学腎臓小児科教授
渡井至彦
北海道大学病院泌尿器科講師
和田尚弘
静岡県立こども病院腎臓内科医長
木村利美
北里大学病院薬剤部係長
土田尚
国立成育医療センター総合診療部医員

A. 研究目的

腎移植は、腎不全の最終治療であり、腎不全患者、なかでも小児期腎不全患者の QOL の改善に最も有効な治療法である。シクロスポリンやタクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤の登場により、腎移植成績は飛躍的に向上したが、その腎毒性などの副作用から他の免疫抑制剤の開発が期待されてきた。

ミコフェノール酸モフェチル（MMF）は最近開発された代謝拮抗剤であり、IMPDH 阻害作用により de novo のプリン生合成を阻害し、GTP を

枯渇させることにより広く免疫抑制効果を発揮する薬剤である。海外では、腎移植、心移植、肝移植において良好な成績が報告され、広く使用されている。また、海外では、小児腎移植においても良好な成績が示され、薬物動態も明らかにされ、既に有効性・安全性や用法・用量が確立、米国等で承認されている。

わが国においても、成人の腎移植におけるMMFの用法・用量は確立され、腎移植後の難治性拒絶反応の治療および腎、心、肝、肺移植における拒絶反応の抑制に適応が取得されている。一方、小児腎移植におけるMMFの適応は取得されていないが、その有用性が期待され、実際には多くの患者で適応外使用されている。しかし、その投与量は、施設間でばらつきが大きく、米国での承認量よりも少ない傾向にある。すなわち、わが国の小児腎移植領域では、十分な日本人小児のエビデンスがないままで、医師の判断でMMFが使用されているのが現状であり、早急に質の高い臨床試験を実施し、有効性・安全性や用法・用量を確立する必要がある。

本研究は、

- 1) わが国の小児腎移植において、MMFの有効性・安全性の確認と、薬物動態の検討を行い、用法・用量を確立し、わが国における本薬の小児腎移植適応取得のための評価あるいは参考資料となることを目指す。
- 2) 本研究を通じて、小児腎移植領域での多施設臨床試験ネットワークの構築および体制整備を行うことを目的とする。

B. 研究方法

1. 研究体制

本研究を実施するにあたって、前述の分担研究者に加え、以下のメンバーに研究協力者として本研究に参加していただいた。

研究協力者

相川厚（東邦大学腎センター教授）、宍戸清一郎（東京都立清瀬小児病院泌尿器科医長）、中村秀文（国立成育医療センター治験管理室室長）、大橋靖雄（東京大学医学部生物統計学教授）、矢田菜穂子（東京大学医学部生物統計学医師）、後藤芳充（名古屋第二赤十字病院小児科副部長）、野津寛大（神戸大学大学院医学系研究科成育医学講座小児科学助手）、亀井宏一（国立成育医療センター腎臓科医員）、中山真紀子（国立成育医療センター腎臓科レジデント）、矢作尚久（横浜市立病院小児科医師）、大塚泰史（国立成育医療センター腎臓科研究員：臨床研究実施チーム若手医師）、西野由紀（国立成育医療センター腎臓科研究員：臨床研究実施チーム臨床研究協力者）。

また、オブザーバーとしてMMF製薬企業である中外製薬のMMFプロダクトマネージャーにも参加していただいた。さらに、統計解析及びプロトコール作成支援を株式会社スタッコムに、データマネージメントをNPO法人日本臨床研究支援ユニットに、MMFの活性代謝産物であるミコフェノール酸(MPA)の血中濃度測定を三菱BCLに業務委託することとした。

2. 研究方法

本年度は、2回の班会議、1回の分担者・研究協力者会議と10回以上に及ぶ研究打合せを行った。なお、第1回班会議（平成17年6月13日）では、本研究班参加者の臨床試験に対する理解を深めるために東京大学医学部生物統計学大橋靖雄教授に“臨床試験について”の特別講演を依頼した。

本年度は以下の研究を行った。

- 1) わが国の小児腎移植の現状とMMF使用実態調査
- 2) 米国での承認データの評価
- 3) これらのデータを参考にして、わが国の小

児腎移植患者を対象に MMF を投与し、その有効性・安全性、薬物動態を検討するための前方視的多施設臨床試験プロトコールの立案

C. 研究結果

1. わが国の小児腎移植の現状とMMF使用実態調査

腎移植集計センターのデータによれば、わが国で 2000-2004 年に行われたレシーピエントが 15 歳未満の腎移植は 277 例 (55 例/年)、20 歳未満では 454 例 (91 例/年) であり、米国 (400-600 例/年) と比較して非常に少ない。しかし、本研究班参加施設での腎移植は 20 歳未満で 50-60 例/年であり、わが国の小児腎移植症例の 60-70% をカバーしている。

わが国の小児腎移植成績は非常に良好で、1990-1999 年では、1 年生着率 93.6%、3 年生着率 90.4%、5 年生着率 85.0% であった。2000 年前後から、MMF がわが国での小児腎移植に用いられるようになり、2000-2004 年にわが国で行われた小児腎移植の 61% で、移植初期から MMF が投与されているが、移植成績はさらに向上し、1 年生着率 97.6%、3 年生着率 93.0% となっており、MMF の登場がわが国での小児腎移植成績の向上に寄与した可能性が高いと考えられた。

米国での承認用法・用量は 1200 mg/m²/d 分 2 であるが、承認後にバシリキシマブなどの新たな併用薬剤が登場したことや消化器症状などの有害事象により約 40% 程度の患者で減量・中止が必要なことから、米国での小児腎移植での実際の使用量は平均 897 mg/m²/d 分 2 にとどまっている (北米小児腎移植共同研究グループ (NAPRTCS Annual Report 2005))。また、わが国の小児腎移植では、その用量に施設間差があり、600-1,200 mg/m²/d 分 2 であった。これらの事実から、MMF の適正な投与量に関して

は再検討が必要であると考えられた。

2. 米国での承認データの評価

MMF が米国で小児腎移植適応取得した際の主たる試験は、他の試験も参考にしながら計画された、CellCept (MMF) の Pharmacokinetic (PK) データ (腎移植 7 日目、3 ヶ月目、9 ヶ月目)、安全性、有効性の評価のために、カプセルと生物学的同等性が示されていた経口懸濁液が使用された MYCS2675 (1997 年 (平成 9 年) より実施) である。これはシングルアーム、オープンラベルで、3 ヶ月から 18 歳の被験者 100 名に対して、1997 年 (平成 9 年) より実施され、結果を成人での比較研究の MMF 投与群の結果と比較された。投与量はそれまでの成人及び小児のデータに基づいて 600mg/m² を 1 日 2 回、1g まで (1200 mg/m²/d 分 2、1 日 2g まで) とされた。

エンドポイントは有効性に関する主要評価項目を「移植後 6 ヶ月間に生検で急性拒絶反応が証明された患者の割合」とし、副次的評価項目を、「移植 12 ヶ月時点での移植腎廃絶または死亡した患者の割合」、「移植後 6 ヶ月の時点で抗拒絶反応療法を受けていた患者の割合」、「腎移植 7 日目、3 ヶ月目、9 ヶ月目のミコフェノール酸 (MPA) 薬物動態」としている。また、有効性評価項目を「有害事象発現割合」としている。

結果としては、移植後 6 ヶ月間の急性拒絶反応発症率: 小児 19% vs. 成人 20%、移植 12 ヶ月後の腎生着率: 小児 93% vs. 成人 88-92% と成人と同等の成績であり、MPA 薬物動態 (7 日目、3 ヶ月目、9 ヶ月目) も小児と成人で同等、安全性に関しても成人と同様と報告された。

結局米国では、2000 年 (平成 12 年)、小児腎移植に対しカプセル、錠剤及び経口懸濁液で承認された。

3. 前方視的多施設臨床試験プロトコールの立案

MMF 小児腎移植適応取得という目標達成のために、米国での小児承認データと比較可能な以下のような Single-arm, open-label study を立案した。

臨床試験プロトコール (案)

対象

一次腎移植患者で、以下の適格基準を全て満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を、本試験の登録対象患者とする。

適格基準

- 1) 登録年齢が 20 歳未満の患者
- 2) 説明同意文書による同意が本人、両親又は法的保護者から得られた患者
- 3) 投与期間を通じ、通院が可能な患者

除外基準

- 1) 活動性の消化性潰瘍を有する患者
- 2) 重篤な肝機能障害 (GOT が測定施設基準値上限の 2.5 倍以上又は GPT が測定施設基準値上限の 2.5 倍以上) を有する患者
- 3) 白血球減少症 (3,000/mm³ 以下) の患者
- 4) 活動性のある感染症を有する患者
- 5) 悪性腫瘍を有する患者
- 6) 出血性素因のある患者
- 7) 高尿酸血症を有する全身性疾患のある患者
- 8) ABO 血液型不適合の移植を受ける患者
- 9) 重度のアレルギー既往歴又は薬物過敏症を有する患者
- 10) 妊娠中、又は試験治療期間中に妊娠を希望する患者及び授乳中の患者
- 11) その他、研究責任医師又は分担医師が本試験対象として不適当と判断した患者

治療計画

登録された患者は、腎移植後、多剤免疫抑制

剤の併用下における試験治療を 1 年間行う。1 年間の試験治療終了後 1 年間の追跡調査を行う。

<MMF 投与計画>

ミコフェノール酸モフェチルは、腎移植後投与が可能となった日から開始する。薬剤投与量は体表面積により計算する。カプセル用量が適当でない場合は、必要用量を脱カプセルにて投与する (米国では懸濁液)。

600-1200 mg/m²/日 分 2 連日投与 1 年間経口投与又は胃管などによる経管投与

<併用薬投与計画>

併用薬はメチルプレドニゾロン、シクロスポリン、タクロリムス、バシリキシマブなどがあるが、薬剤投与量、用法は添付文書に準じた各施設レジメンで行うこととする。

<併用禁止薬>

- 1) ミコフェノール酸モフェチルと同機序の免疫抑制薬アザチオプリン、ミゾリビン
- 2) 生ワクチン (乾乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン等乾燥弱毒性) は免疫抑制作用により発症の可能性が増加するため禁止とする。

エンドポイント

主要評価項目

- 1) 移植後 6 ヶ月間に生検で急性拒絶反応が証明された患者の割合

副次的評価項目

- 1) 移植 12 ヶ月時点での移植腎廃絶または死亡した患者の割合
- 2) 移植後 6 ヶ月の時点で抗拒絶反応療法を受けていた患者の割合
- 3) 腎移植後 2 週間以内 (Full PK)、3 ヶ月 (Full PK or limited sampling)、9 ヶ月 (Limited sampling)での MPA 薬物動態とし、併用薬の薬物動態への影響や治療成績などの施設間差等も可能な限り検討することとした。

安全性評価項目

有害事象発現割合とし、有害事象共通用語基準 (CTCAE) v 3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版にしたがって評価する。

目標症例数とその設定根拠

目標症例数 50 例

1) 6ヶ月での拒絶反応の期待値 20% 閾値(これ以上は許せない) 35%

閾値以上でないことを片側 5% (α) 検出力 ($1-\beta$) 80%で証明するためには 56 例。

2) 12ヶ月での生着の期待値を 95% 閾値(これ以下は許せない) 85%

閾値以下でないことを片側 5% (α) 検出力 ($1-\beta$) 80%で証明するためには 60 例。

PKについては対数変換して AUC を解析することにして、その標準偏差を 0.4

(変動係数を 40%とすることと同等 = 米国のデータ) と仮定して

600-1200 mg で直線的用量反応関係を証明する ($\alpha=5\%$ 両側 検出力 80%) には 16 例

日米で AUC が 1.5 倍違えば検出できるようにするには、それぞれ 15 例

以上から目標は 50-60 例、PK は 1/3 で測定できれば良い。

その結果を分析、評価する必要がある。

わが国の小児腎移植患者を対象に MMF を投与し、その有効性・安全性、薬物動態を検討するための前方視的多施設臨床試験プロトコールを作成するに当たって、いくつかの問題点が明らかになった。

そのひとつは、前述したわが国の小児腎移植数の少なさである。レシーピエント年齢が 20 歳未満の腎移植はわが国全体で年間 100 例に満たず、本研究参加施設では年間 50-60 例にとどまることから、症例集積という点で非常に大きな問題がある。

もうひとつの問題として、施設ごとの治療プロトコールの差が大きいということがあげられる。それは、MMF 投与量の施設間差にとどまらず、カルシニューリンインヒビターとしてシクロスポリンとタクロリムスのどちらを用いるのか、ステロイドの中止を試みるのか、ステロイドは中止せず維持するのかといった点でも、施設間で差が認められた。

これらの事実を勘案すると、現時点でのランダム化比較試験の実施は極めて困難といわざるを得ない。

そこで、MMF 小児腎移植適応取得という目標達成のために、米国での小児承認データと比較可能な前述の Single-arm, open-label study を立案した。

このプロトコール案では、新しい併用薬の影響や消化器症状の出現等により、既承認用量より少ない用量で使用される傾向がある中での米国及び日本の状況をふまえて、MMF の用量設定として、600-1200 mg/m²/日 分 2 連日投与(最大 1 日 2000mg まで)とし、必要用量を脱カプセルして使用することとした。また、各施設で独自の治療プロトコールによる治療が実際に行なわれている中で、十分な症例集積をめざすためには、カルシニューリンインヒビタ

D. 考察

わが国の小児腎移植において MMF の適応は取得されていないが、その有用性が期待され、十分な日本人小児のエビデンスがないままで、実際には多くの小児腎移植患者に対して医師の判断で適応外使用されているのが現状である。したがって、MMF を必要とする小児腎移植患者に最良の薬物療法を提供するためには、適応取得をも目指した、質の高い前方視的多施設臨床試験プロトコールを立案、円滑に実施し、

一やステロイドの投与方法に関しては、可能なかぎり制約を設けず、各施設の治療レジメンで投与することとしたが、米国での小児腎移植承認データも併用薬の投与方法には厳密な規定は設けておらず、米国での承認データと比較するという本臨床試験デザインからは、妥当であると考えられた。

本研究のもうひとつの目的である、小児腎移植領域での多施設臨床試験ネットワークの構築に関しては、本試験を実施することにより本研究班構成員の臨床試験に対する理解を深めるとともに、今後も臨床試験に関する啓発活動を継続することで達成できるものとする。

E. 結論

わが国の小児腎移植の現状と MMF 使用実態調査と米国での承認データの評価の結果をふまえて、本年度はわが国における小児腎移植における MMF 前方視的多施設臨床試験のプロトコルを立案した。今後、可及的速やかにプロトコルを確定し、本研究参加施設の倫理委員会及び治験審査委員会での審査を経て、臨床試験を実施する予定である。

F. 健康危険情報

該当する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, Awazu M, Hattori S, Nakanishi K, Ito H, for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol, in press
- 2) Kamioka I, M.D., Nozu K, Fujita T, Kaito H, Tanaka R, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K,

Yoshikawa N, Matsuo M. Prognosis and pathological characteristics of 5 children with non-Shiga toxin mediated HUS. *Pediatr Int*, in press

3) Okada M, Fujimaru R, Morimoto M, Satomura K, Kaku Y, Tsuzuki K, Nozu K, Okuyama T, Iijima K. EYA1 and SIX1 gene mutations in Japanese patients with Branchio-oto-renal (BOR) syndrome and related condition. *Pediatr Nephrol*, in press

4) Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Fujita T, Yoshiya K, Tanaka R, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M: High-dose mizoribine treatment for adolescents with systemic lupus nephritis. *Pediatr Int*, in press

5) Fujita T, Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Yoshiya K, Tanaka R, Hamahira K, Yoshikawa N, Matsuo M. Long-term follow-up of atypical membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated? *Pediatr Nephrol*, 2005 Oct 25; [Epub ahead of print]

6) Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M: Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20: 1660-1663, 2005

7) Inatomi J, Miyazaki O, Fujimaru R, Iijima K. Renovascular hypertension complicated with VATER association. *Pediatr Nephrol* 20:1174-1176, 2005

8) Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, Okumura K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Honda M, Ikeda M, Matsuo M. Cyclosporine A Absorption Profiles in Children with Nephrotic Syndrome. *Pediatr Nephrol* 20:910-913, 2005

9) Sako M, Nakanishi K, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku

- Y, Satomura K, Ikeda M, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4 and WT1 in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int* 67:1248-1255, 2005
- 10) 亀井宏一、飯島一誠：【演習・小児外来】浮腫と乏尿を主訴として来院し、高度蛋白尿を指摘された3歳男児。 *Medicina* 42: 508-511, 2005
- 11) 亀井宏一、飯島一誠：特集：合併症としての腎障害の診断と治療。2次性腎障害の臨床的特徴。 *小児科* 46:1075-1081, 2005
- 12) 北村明子、飯島一誠、塚口裕康、松永明、椎原隆、仲里仁史、土井俊夫、香美祥二：腎糸球体と中枢神経障害を合併する Galloway-Mowat症候群類縁疾患の臨床表現型の多様性と疾患遺伝子検索のシミュレーション。 *発達腎研究会誌* 13 :19-21, 2005
- 13) 矢田菜穂子、本田雅敬、大友義之、服部元史、飯島一誠、土屋正巳、伊藤拓、日本小児腎臓病学会薬事委員会：特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査。 *日本小児科学会雑誌* 109: 775-779, 2005
- 14) 吉川徳茂、本田雅敬、関根孝司、中西浩一、飯島一誠、大友義之、池田昌弘、和田尚弘、中村秀文、佐古まゆみ、日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」：小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版。 *日本小児科学会雑誌* 2005, 109: 1066-1075
- 15) 飯島一誠、塚口裕康：【糸球体硬化 基本知識と新知見】遺伝子異常に伴う糸球体硬化。腎と透析 59: 124-128, 2005
- 16) 飯島一誠：溶血性尿毒症症候群に対する血漿交換療法の是非。 *日本医事新報* 4242:92-94, 2005
- 17) 飯島一誠、野津寛大：ネフローゼ症候群のすべて 糸球体透過性因子の最近の動向。腎と透析 増刊号 59:72-76, 2005
- 18) 塚口裕康、飯島一誠：ネフローゼ症候群のすべて ネフローゼ症候群の責任遺伝子の探索、研究方法と動向。腎と透析 増刊号 59:82-89, 2005
- 19) 飯島一誠：ネフローゼ症候群のすべて シクロスポリン-小児。腎と透析 増刊号 59:628-632, 2005
- 20) 飯島一誠、佐久間孝雄、吉川徳茂：泌尿・生殖器疾患。看護のための最新医学講座(日野原重明、井村裕夫監修、岩井郁子、北村聖監修協力、原寿郎編集)、第14巻(第2版) 新生児・小児科疾患 第3章 どんな疾患があるのか、p 282-302 中山書店、東京、2005
- 21) 五十嵐隆、飯島一誠、秦順一：小児領域における腎疾患の現状と将来。 *HUMAN SCIENCE* 16:4-12, 2005
- 22) 塚口裕康、飯島一誠：一過性ネフローゼ症候群発症の分子病態。“Annual Review 腎臓”(御手洗哲也、東原英二、秋澤忠男、五十嵐隆、金井好克編), III. 腎炎・ネフローゼ, 中外医学社、東京、2006, p 74-80.
- 23) 稲富淳、飯島一誠：Cyanotic nephropathy. “Annual Review 腎臓”(御手洗哲也、東原英二、秋澤忠男、五十嵐隆、金井好克編), III. 腎炎・ネフローゼ, 中外医学社、東京、2006, p 86-88.
- 24) 野津寛大、松尾雅文、飯島一誠：Bartter症候群の表現型、遺伝子型の相関。“Annual Review 腎臓”(御手洗哲也、東原英二、秋澤忠男、五十嵐隆、金井好克編), IX. 小児領域, 中外医学社、東京、2006, p 180-189.
- 25) 飯島一誠：【小児の薬物療法とTDM】免疫抑制薬。小児ネフローゼ症候群における免

疫抑制薬の使い方について教えてください。薬局 57:51-55, 2006

2. 学会発表

- 1) Kitamura A, Iijima K, Hiramoto R, Tsukaguchi Y, Shono A, Xiaosong Q, Doi T, Kagami S: Implication of nephrin variants as a predisposing factor for proteinuria in a common “relapsing” form of nephrotic syndrome. Japan-Korea The 3rd Pediatric Nephrology Seminar, 2005, Tokyo
- 2) Kitamura A, Iijima K, Tsukaguchi H, Hiramoto R, Shono A, Choi Y, Cheong HI, Doi T, Kagami S: A New Clinical Entity of Fragile-Silt Membrane Nephrotic Syndrome in Which NPHS1 Variants Serve as a Predisposing Factor for Proteinuria. American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA
- 3) Iijima K, Okada M, Nozu K, Okuyama T: EYA1 and SIX1 Gene Mutations in Japanese Patients with Branchio-Oto-Renal (BOR) Syndrome and Related Diseases. American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA
- 4) Kamioka I, Nozu K, Fujita T, Satomura K, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M: The National Survey of Typical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan: The Analysis of the Risk Factors Predicted the Induction of Dialysis and the Development of Central Nerve System Disorders. American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA
- 5) Fujita T, Kamioka I, Nozu K, Tanaka R, Nakanishi K, Iijima K, Ypshikawa N, Matsuo M: Long-Term Follow-up of Atypical Membranoproliferative Glomerulonephritis (Atypical MPGN) : Are Steroids Indicated?

American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA

- 6) Fujimaru R, Ueoka K, Iijima K: A Novel Method for Helping Evaluation of Lower Urinary Tract Function (LUTF) in Anuric Period. 9th Asian Congress of Pediatric Nephrology, 2005, Beijing, China
- 7) 藤丸季可, 田崎英範, 鈴木輝明, 鈴木登士彦, 青木勝也, 淵本康史, 黒田達夫, 上岡克彦, 飯島一誠: 尿管皮膚瘻を作成しbladder cyclingを行うことで腎移植前に膀胱機能回復が確認できた一症例. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台.
- 8) 北村明子, 飯島一誠, 平本龍吾, 塚口裕康, 庄野朱美, 秦暁松, 土井俊夫, 香美祥二: ネフリン変異体の蛋白尿発症感受性亢進因子としての新たな側面 -ネフリン変異により自然寛解・再燃型ネフローゼ症候群を呈した症例の分子病態解析- 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台.
- 9) 矢田菜穂子, 池田昌弘, 松川来人, 大橋靖雄, 飯島一誠, 佐々木聡, 服部新三郎, 吉川徳茂, 本田雅敬: 頻回再発型ネフローゼ症候群におけるネオーラルAUC0-4hrのロジスティック回帰モデルによる再発率予測と食前投与C2目標値設定. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台.
- 10) 飯島一誠: 腎機能検査 up to date. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台
- 11) 岡田美智代, 藤丸季可, 西野由紀, 守本倫子, 里村憲一, 郭義胤, 野津寛大, 奥山虎之, 飯島一誠: Braichio-oto-renal (BOR) 症候群及び関連病態のEYA1 遺伝子とSIX 1 遺伝子解析. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台
- 12) 北村明子, 塚口裕康, 丸山健一, 飯島一誠, 庄野朱美, 秦暁松, 土井俊夫, 香美祥二: ポ

ドシン変異による腎病変は多様である：メサンギウム細胞増殖を呈した孤発性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の分子病態解析. 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

13) 野津寛大, 付学軍, 神岡一郎, 藤田晃生, 吉矢邦彦, 郷司克己, 飯島一誠: Gene Scanを用いることで遺伝子異常を発見できた 3 型バーター症候群の 1 例. 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

14) 金子徹治, 矢田菜穂子, 飯島一誠, 五十嵐隆, 本田雅敬, 吉川徳茂, 大橋靖雄: 小児腎臓病を専門とする臨床医への質問紙表による調査結果に基づいた臨床試験の必要症例数設計. 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

15) 藤田晃生, 神岡一郎, 野津寛大, 田中亮二郎, 吉矢邦彦, 飯島一誠, 吉川徳茂, 松尾雅文: 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)24 例の長期予後に関する検討. 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

16) 神岡一郎, 野津寛大, 藤田晃生, 吉矢邦彦, 里村憲一, 飯島一誠, 吉川徳茂, 松尾雅文: 全国調査における典型的溶血性尿毒症症候群の治療の検討. 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

17) 飯島一誠, 大塚泰史, 中山真紀子, 亀井宏一, 田崎英範, 鈴木輝明, 北村明子, 塚口裕康, 野津寛大, 付学軍, 松岡健太郎, 奥山虎之: ハプロタイプ解析と直接シーケンス法にて新たなPKHD1 遺伝子変異を同定したARPKD の一例. 第 27 回日本小児腎不全学会, 2005, 箱根

18) 飯島一誠: 小児頻回再発型ネフローゼ症候群におけるシクロスポリン療法. 第 48 回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜

19) 飯島一誠, 岡田美智代, 藤丸季可, 里村憲一, 奥山虎之:EYA1 and SIX1 gene mutations

in Japanese patients with Branchio-oto-renal (BOR) syndrome and related diseases. 第 48 回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜

20) 稲富淳, 松岡健太郎, 藤丸季可, 鈴木輝明, 飯島一誠: Clinicopathologic analysis on the mechanisms of development and progression in cyanotic nephropathy. 第 48 回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜

21) 藤田晃生, 神岡一郎, 野津寛大, 田中亮二郎, 吉矢邦彦, 飯島一誠, 吉川徳茂, 松尾雅文: 当院における溶血性尿毒症症候群の臨床的検討. 第 48 回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜

22) 飯島一誠: 小児難治性ネフローゼ症候群の治療法の開発. 第 45 回日本小児科学会佐賀地方会, 2005, 佐賀

Ⅱ. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当する事実・予定はない。

平成17年度厚生労働科学研究費補助金(小児疾患臨床研究事業)
分担研究報告書

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、用法・
用量の検討・確立に関する研究(H17-小児-002)
(主任研究者 飯島一誠 国立成育医療センター腎臓科医長)

日本及び海外における小児腎移植の実態とMMFの使用状況

分担研究者

都立八王子小児病院 小児科 本田雅敬

日本及び海外における腎移植の実態とMMFの使用状況を調査した。日本での小児腎移植の調査は小児腎臓病学会の末期腎不全の調査と日本移植学会の調査がある。また北米のセンターのデータである NAPRTCS も詳細なデータを出しているのをこれらを参考にした。

近年末期腎不全小児の透析なしの移植患者の増加、移植まで透析期間の短縮などにより、明らかに増加している。一方腎移植は免疫抑制剤が変化し、その生着率は明らかに改善している。その中で MMF の使用は米国でも日本でも60%を超えている。それに伴って急性拒絶反応は減少したが、ウイルス感染に伴うリンパ増殖疾患やその他のウイルス感染、などの副作用は増加してきている。そのためには適切な用量の設定、減量、中止、変更基準が必要である。

A. 研究目的

日本及び海外における腎移植の実態とMMFの使用状況を調査した。

B 方法

日本での小児腎移植の調査は小児腎臓病学会の末期腎不全の調査と日本移植学会の調査がある。また北米のセンターのデータである NAPRTCS も詳細なデータを出しているのをこれらを参考にした。

C 結果

1. 小児末期腎不全患者と移植の実態

小児腎臓病学会では 98 年より末期腎不全調査を行い、7 年間に 15 歳未満で 410 例が登録されている。年平均約 59 例の新規患者が見られている。

この 6 年間でみると末期腎不全の患者のうち腹膜透析が 83%で透析をしない先行的(preemptive)腎移植は 9%である。NAPRTCS の成績ではこの先行的腎移植は 25%で生体腎全体では 33%を占めている。ことから日本における preemptive 移植は少ない。また日本において成人では 95%が血液透析で導入されていることから小児では腹膜透析での導入が多いことが特徴である。

しかし preemptive 移植は近年増加傾向にあり、98 年の 2 例から 2004 年の 11 例(22%)に増加している。

献腎移植の数は 8%と以前に比べて増加していない。米国の 40%、ヨーロッパの 80%

に比べて少ない。

小児 PD 研究会の成績では腹膜透析患者が50%移植する率は90年以前の7.3年からその後は4.8年と短くなっており、また腎移植患者数は90年台の年平均38例から2000年から5年間では年55例に増加しており、近年移植が生体腎を中心に積極的に行われている事を示している。これは年平均の新規末期腎不全患者と同様な数であり、小児では積極的な移植が行われていることを示している。成人では25万人のうち移植患者は年600-700人に過ぎず増加傾向が少ないことから、いかに小児では積極的に導入されているかがわかる。しかし、末期腎不全患者のうち米国では2年で70%が移植しており、最近移植が早くなったとはいえずまだ海外に比べて遅いことを示している。

2. 免疫抑制剤の変化と生着率

NAPRTCS では97年にアザチオプリンが35.4%に使用されていたが、2004年には2.8%と減少し、MMFは45.3%から60.6%に増加している。またシクロスポリンは同時期に80.5%から7.0%に減少し、タクロリムスは15.0%から72.5%に増加している。またCD25抗体の使用が45%に増加してきた(表1)。この様な免疫抑制剤の変化と共に急性拒絶反応は減少し、1987年-90年の54.2%から2003-2004年には15.8%に減少してきた(図1)。

以上の結果生体腎の1年生着率は87-94年の91%から95年から2004年の95%へ、5年生着率は78%から85%へと改善している。また献腎移植では1年で80%から92%、5年で62%から74%と改善してきた。

一方NAPRTCSではリンパ増殖性疾患LPD(lymphoproliferative disease)を含む悪性腫瘍(232例中179例がLPD)は、87年から91年が1.0、92-95年が2.0、96年以降は3.0%と増加している。

日本における日本移植学会の統計調査でも80-89年にはアザチオプリンが29.4%、

90-99年40.7%であったのが、2000年から04年は8.6%に減少し、ミゾリピンは0.3%、30.1%、18.9%と減少しているのに対し、MMFは0%、1.4%、61.0%と急速に増加してきた。またシクロスポリンは41.3%、62.2%と増加した後32.4%に減少し、タクロリムスが0%、20.1%、62.1%と急激に増加している。さらに抗CD25抗体は2000年から41%と急激に増加している(図2)。

D. 考察

成績は日本においても免疫抑制剤の治療法が変わり、免疫抑制力が高まり、結果として急性拒絶反応を減少させていると考えられる。また移植生着率を高めていると思われる。しかしこれらは一方でウイルス(サイトメガロウイルス、EBウイルスなど)の感染症の増加、ウイルスによる移植後リンパ増殖症、薬剤のその他の副作用が最大の問題となり、適切な免疫抑制剤の使用、減量、変更、中止やウイルス感染への適切な対処が重要になってきている。

E. 結論

近年末期腎不全小児の透析なしの移植患者の増加、移植まで透析期間の短縮などが認められる。一方腎移植は免疫抑制剤が変化し、その生着率は明らかに改善している。その中でMMFの使用は米国でも日本でも60%を超えている。それに伴って急性拒絶反応は減少したが、ウイルス感染に伴うリンパ増殖疾患やその他のウイルス感染、などの副作用は増加してきている。そのためには適切な用量の設定、減量、中止、変更基準が必要である。

H. 研究発表

中島泰志, 本田雅敬, 幡谷浩史, 濱崎祐子, 後藤美和, 大迫豊, 仲田晴子, 石倉健司, 池田昌弘

幼児における塩酸セベラマー使用経験
透析会誌, 2005, 38: 219-225

池田昌弘, 本田雅敬

小児における急性血液浄化療法の特殊性と
問題点

ICUとCCU(集中治療医学)別冊, 2005, 29:
S73-S75

池田昌弘, 本田雅敬

小児敗血症に対するエンドトキシン吸着療
法(PMX-DHP)の効果

ICUとCCU(集中治療医学)別冊, 2005, 29:
S82-S84

本田雅敬

小児慢性腎不全患者の総合的治療システ
ムの構築に関する研究

平成16年度厚生労働省科学研究費補助
金:子ども家庭総合研究事業

「小児難治性腎尿路疾患の早期発見、診
断、管理・治療に関する研究」平成16
年度研究報告書, 2005, 3: 35-38

石倉健司, 濱崎祐子, 幡谷浩史, 池田昌弘,
浅沼宏, 宍戸清一郎, 西村玄,

平本龍吾, 本田雅敬

小児腎移植の中枢神経合併症: Posterior
Reversible Encephalopathy Syndrome
(PRES)

日本小児腎不全学会雑誌, 2005, 25: 34-35

矢田菜穂子, 石倉健司, 若木均, 幡谷浩史,
池田昌弘, 伊藤陽一, 大橋靖雄,

本田雅敬

腹膜透析カテーテル挿入術後無透析期間の
リーク発生率に対する有効性の検討

日本小児腎不全学会雑誌, 2005, 25:
120-121

本田雅敬

小児腎不全の治療

平成17年度透析従事者研修 日本腎臓財

団, 2005: 95-118

Motoyama O, Hasegawa A, Honda M

A prospective trial of steroid
withdrawal after renal transplantation
treated with cyclosporine and mizoribine
in children. Results obtained between
1990 and 2003

Pediatric transplantation, 2005, 9:
232-238

Hoshii S, Honda M.

CPD: Peritonitis, catheter- related
problems and other complications

In Practical Pediatric Nephrology, An
update of current practices

Chiu M C and Yap HK eds, 2005: 273-279

本田雅敬

先天性腎尿路奇形の早期発見のコツと落
とし穴

腎不全診療のコツと落とし穴 浅野泰編,
中山書店, 東京, p61-63, 2005

本田雅敬

小児腎臓病の食事

腎臓食品交換表 第7版補訂 中尾俊之編,
胃菌薬出版, 東京, p120-134, 2005

本田雅敬

小児における腎不全治療

透析看護 第2版 日本腎不全看護学会編,
医学書院, 東京, p129-137, 2005

幡谷浩史, 本田雅敬

0157 感染症

感染の理解と消毒・滅菌の看護へのいか
しかた 富野康日己編, 医菌薬出版,

東京, p23-128, 2005

幡谷浩史, 池田昌弘, 石倉健司, 濱崎祐子,

後藤美和, 金堀瑞穂, 仲田晴子,
永迫博信, 本田雅敬, 中山哲夫, 酒井忠和,
長秀男, 三田村敬子
腎疾患におけるインフルエンザ HA ワクチ
ンの有効性の検討
第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 (一般
演題), 仙台, 2005 年 5 月

金堀瑞穂, 仲田晴子, 後藤美和, 永迫博信,
濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史,
池田昌弘, 横山哲夫, 本田雅敬
新生時期重症仮死による急性腎不全症例の
長期予後の検討
第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 (一般
演題), 仙台, 2005 年 5 月

田中百合子, 松山健, 仲田晴子, 金堀瑞穂,
永迫博信, 後藤美和, 濱崎祐子,
石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬
塩酸セベラマー (レナジェル®) の, 小児
および若年腹膜透析患者に対する投与効果
と副反応について (続報)
第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 (一般
演題), 仙台, 2005 年 5 月

仲田晴子, 池田昌弘, 幡谷浩史, 石倉健司,
濱崎祐子, 永迫博信, 後藤美和,
金堀瑞穂, 宍戸清一郎, 廣部誠一, 鎌形正
一郎, 土田聡子, 本田雅敬
腎静脈の側副血行路温存が腎予後を決定し
たと考えられた後腹膜腫瘍の 2 乳児例
第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 (一般
演題), 仙台, 2005 年 5 月

石倉健司, 池田昌弘, 濱崎祐子, 幡谷浩史,
本田雅敬
小児腹膜透析患者におけるリンクリアラン
スの検討
第 48 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2005
年 6 月

永迫博信, 幡谷浩史, 金堀瑞穂, 仲田晴子,
後藤美和, 濱崎祐子, 石倉健司, 池田昌弘,
本田雅敬
腹膜透析カテーテル出口部消毒薬の変更に
伴う出口部感染の変化
第 48 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2005
年 6 月

本田雅敬
小児腎不全患者の透析
第 26 回透析認定士認定講習会, 東京, 2005
年 3 月

本田雅敬
世界一の治療成績を示すわが国の小児 CAPD
療法
話題の医学, 作品 No2011, 日本医師会, BB
プロモーション編, 東京 (テレビ東京),
2005 年 4 月

本田雅敬
保存期腎不全の管理
沖縄県立中部病院研修会 (講演), 具志川,
2005 年 3 月

本田雅敬
腎不全の治療
第 5 回和歌山小児腎疾患研究会 (特別講演),
和歌山, 2005 年 2 月

本田雅敬
小児腎臓病専門医の適応外使用医薬品の検
討
平成 16 年度厚生省科学研究費補助金: 厚
生省医薬安定総合研究事業
小児薬物療法における医薬品の適正使用の
問題点の把握及び対策に関する研究, 第 2
回班会議, 東京, 2005 年 3 月

本田雅敬
小児慢性腎不全患者の総合的治療システム

の構築に関する研究

平成 16 年度厚生労働省科学研究費補助
金：子ども家庭総合研究事業

「小児難治性腎尿路疾患の早期発見、診断、
管理・治療に関する研究」

第 2 回班会議，東京，2005 年 1 月

本田雅敬

小児の腹膜透析

第一回 CAPD セミナー 日本腹膜透析学会主
催（講義），仙台，2005 年 5 月

本田雅敬

小児腎不全の治療

透析療法従事職員研修，大宮，2005 年 7 月

本山治，川村毅，新井兼司，相川厚，小原
武博，長谷川昭，宍戸清一郎，

本田雅敬，都築一夫，服部元史，小川修，斉
藤和英，高橋公太，大島伸一

小児腎移植後、シクロスポリン、ミゾリビ
ン併用ステロイド離脱療法、多施設共同研
究、移植後早期のシクロスポリン trough
level 200ng/ml と 300ng/ml の移植成績の
比較

第 27 回日本小児腎不全学会(一般演題)，箱
根，2005，9 月

石倉健司，池田昌弘，本田雅敬

腎不全透析期の複合的障害児の実態

第 19 回小児 PD 研究会(ワークショップ)，
岡山，2005，10 月

落合里衣，本田雅敬，伊藤拓，大友義之，土
屋正己，飯島一誠，服部元史

小児腎臓病領域における薬剤の適応外使用
の実態

第 32 回日本小児臨床薬理学会，東京，2005，
10 月

Honda M

Suitable Dialytic Indicators in
Pediatric Dialysis

Pediatric dialysis symposium, 3rd World
Congress of Nephrology, Singapore 26-30,
2005, 6 月

Honda M

Outcome and complications of long term PD
(Symposium)

9th Asian Congress of Pediatric
Nephrology

October 28-30, 2005, Beijing

本田雅敬

各分科会における活動報告 小児腎臓病学
会

日本公定書協会 平成 17 年度普及啓発事
業 食品医薬品リスク研究事業

小児薬物療法の新たな展開をもとめて
2005 年 12 月東京

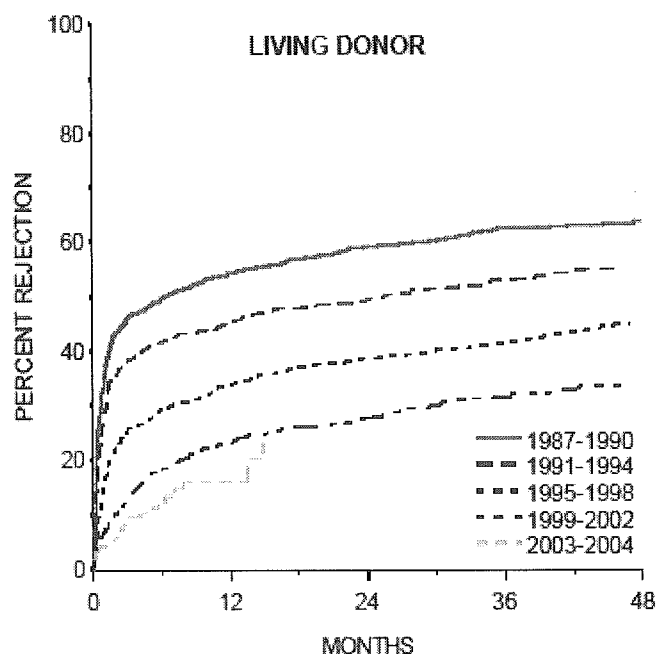
PERCENT DRUG UTILIZATION - DAY 30 POST TRANSPLANT								
	1997 (n=568)	1998 (n=510)	1999 (n=513)	2000 (n=419)	2001 (n=451)	2002 (n=397)	2003 (n=284)	2004 (n=142)
Cyclosporine	80.5	73.9	70.2	58.0	49.5	29.2	15.9	7.0
Tacrolimus	15.0	22.9	24.8	34.8	42.6	58.4	62.0	72.5
Mycophenolate	45.3	68.4	70.0	64.7	54.8	57.4	53.9	60.6
Azathioprine	35.4	20.6	16.2	14.1	13.3	1.8	4.9	2.8
Sirolimus	—	—	0.2	6.2	16.6	22.2	21.8	11.3

表1 NAPRTCSにおける免疫抑制剤の変化

<http://spitfire.emmes.com/study/ped/resources/annlrept2005.pdf>

図1 急性拒絶反応の変化

EXHIBIT 4.2
TIME TO FIRST REJECTION EPISODE, BY ALLOGRAFT SOURCE
AND TRANSPLANT YEAR



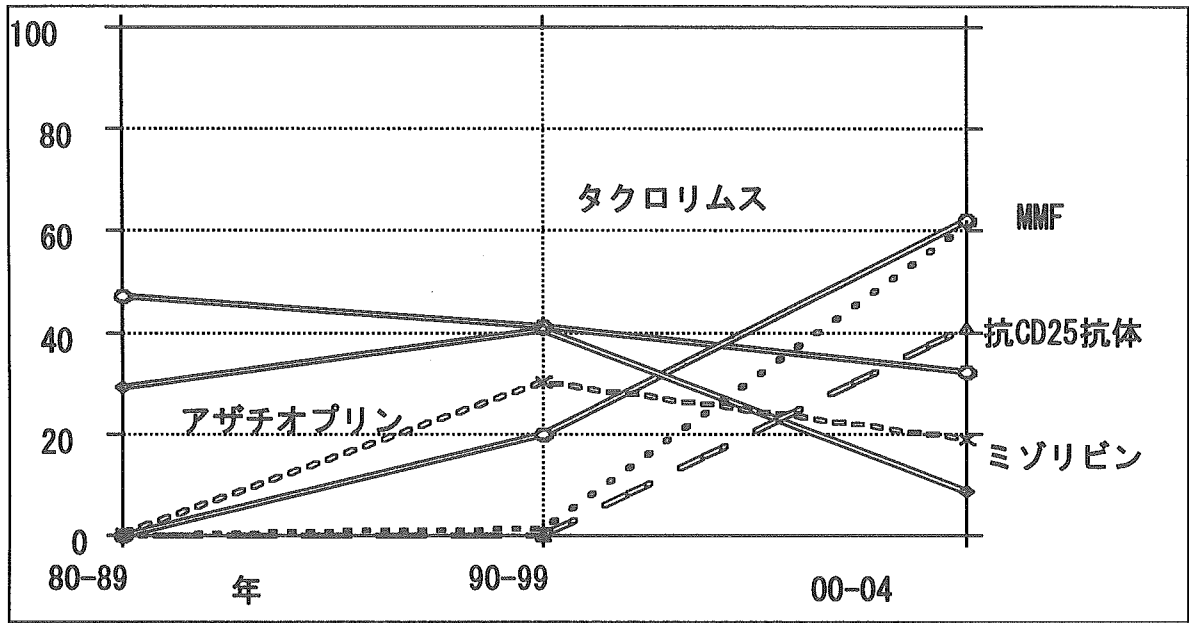


図2 日本における免疫抑制剤の変化

平成17年度厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）
分担研究報告書

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の
確認、用法・用量の検討・確立に関する研究
（主任研究者 飯島一誠 国立成育医療センター腎臓科医長）

小児腎移植における MMF の使用経験（単一施設での検討）

分担研究者 服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科

研究要旨

移植腎の長期生着には、拒絶反応、calcineurin inhibitor (CNI) の腎毒性、高血圧、蛋白尿、高脂血症などが関与している。

Mycophenolate mofetil (MMF) は難治性拒絶反応に対して治療効果を示すとともに急性拒絶反応 (AR) を予防し、移植腎生着率の向上に寄与するとの報告がされている。今回、AR の予防・治療や CNI の腎毒性回避に対する MMF の治療上のポテンシャルを明らかにする目的で、自施設小児例における使用経験をもとに、MMF の 1) 臨床効果、2) 副作用と治療上の注意点、そして 3) モニタリングについて検討を行った。MMF の AR に対する有効性が示され、また短期的には重大な副作用は経験しなかった。そして血中濃度のモニタリングは有用ではあるが、その臨床応用については今後の検討課題と考えられた。

A. 研究目的

移植腎の長期生着には、拒絶反応、calcineurin inhibitor (CNI) の腎毒性、高血圧、蛋白尿、高脂血症などが関与している。

Mycophenolate mofetil (MMF) は Mycophenolic acid (MPA) のプロドラッグで、難治性拒絶反応に対して治療効果を示すとともに急性拒絶反応 (AR) を予防し、移植腎の生着率の向上に寄与するとの報告がされている。しかし、本邦小児例での使用報告は未だ少ない。

今回、移植腎の長期生着において重要な因子とされる AR の予防・治療や CNI の腎毒性回避に対する MMF の治療上のポテンシャルを明らかにする目的で、自施設小児例における使用経験をもとに、MMF の 1) 臨床効果、2) 副作用と治療上の注意点、そして 3) モニタリングについて検討を行った。

B. 研究方法

1999年12月から2002年7月までの期間中に MMF の経口投与を開始した 29 例(男女比は 17 : 12)を対象とした。Primary 使用症例と他の代謝拮抗薬からの conversion 症例が含まれ、後者については、AR の治療目的で MMF へ変更した例と CNI の腎毒性回避の目的で MMF へ変更した例に分けて、MMF の臨床効果(とくに AR の頻度と重症度)と副作用について検討した。

(I) Primary 症例

症例は 15 例(男女比は 8:7)で、MMF 投与開始時の年齢と体重は、それぞれ平均 12.1 歳、平均 26.5kg であった。観察期間は 0.2~1.6 年(平均 0.8 年)であり、ABO 血液型適合性の内訳は、適合が 5 例、不一致が 7 例、不適合が 3 例であった。

(II) AR に対するレスキュー効果

AR の治療目的で他の代謝拮抗薬から MMF へ