

変更投与した症例は 9 例(男女比は 6:3)で、MMF への変更時期および年齢と体重は、それぞれ移植後 7~164 日(平均 36.5 日)、平均 11.7 歳、そして平均 31.3kg であった。観察期間は 0.6~2.7 年(平均 1.9 年)であり、ABO 血液型適合性の内訳は、適合が 6 例、不適合が 3 例であった。

(III) CNI の腎毒性回避目的

CNI の慢性腎毒性が移植腎生検で確認されたために、CNI の減量目的で他の代謝拮抗薬から MMF へ変更したのは 5 例(男女比は 3:2)であった。MMF 投与開始の時期および年齢と体重は、それぞれ移植後 2.0~11.1 年(平均 7.5 年)、平均 18.7 歳、そして平均 42.8kg であった。また、CNI として全例が FK506 (tacrolimus)を使用しており、FK506 は血中トラフ値が 6~8 ng/ml であったものを 3~5 ng/ml となるように投与量を減量した。観察期間は 0.3~0.6 年(平均 0.4 年)であり、ABO 血液型適合性の内訳は、適合が 3 例、不適合が 2 例であった。

MMF 投与は、1 回 300~500mg/m²を 1 日 2 回、朝食後 30 分と夕食後 30 分に内服とした。また、AR は S-Cr 値が 20%以上上昇したものとし、全例腎生検で確認した。副作用は、従来から問題とされてきた消化器症状、骨髄抑制、感染症に分類し、消化器症状としては、下痢、嘔気・嘔吐、腹部膨満、食欲低下、腹痛、骨髄抑制としては、貧血、顆粒球減少、血小板減少、そして感染症はサイトメガロウイルス(CMV)、アデノウイルス、細菌感染症などのそれぞれの項目について、上記の(I)~(III)群に分けて検討した。骨髄抑制は、ドイツの Weber らのグループの報告に準じて、ヘマトクリット値は 25%以下、顆粒球 2000/ μ l 以下、また血小板は 15 万/ μ l 以下を副作用ありと判断した。

C. 研究結果

[1] 臨床効果

(I) Primary 症例(AR 予防効果)

血液型適合性別に MMF 導入以前の時期の症例(非 MMF 群)と比較検討した。

(1) ABO 血液型適合症例

非 MMF 群の 30 例では、30 例中 9 例 (30%) で AR を認めた。そのうち 8 例でデオキシスパーガリン (DSG)を使用し、うち 2 例でムロモナブ CD3 (OKT3)を使用する重度の AR を呈していた。

一方、MMF 群では AR は認めなかった。

(2) 血液型不一致症例

非 MMF 群の 7 症例では、7 例中 4 例 (57.1%) で AR を認め、全例で DSG を使用、さらに OKT3 の追加投与を必要とする重篤な AR を 1 例に認めた。また、4 例中 2 例では複数回の AR を認めた。

一方、MMF 群の 7 例では、7 例中 3 例(42.9%) で AR を認めたが、DSG と OKT3 を必要としたのは 1 例のみであった。

(3) ABO 不適合症例

症例数が限られるが、非 MMF 群よりも MMF 群の方が AR の回数が少なく、さらに AR の重症度が軽い傾向にあった。

(II) AR に対するレスキュー効果 (Conversion 症例)

AR に対するレスキュー効果を MMF 投与前と投与 3 ヶ月後の血清クレアチニン(S-Cr)値の推移で検討した。AR に対する他の薬剤(ステロイドパルス療法、DSG など)の併用があり MMF 単独での効果は不明であるが、S-Cr 値は治療前の 1.4 \pm 0.5mg/dl (0.7~2.4mg/dl) から治療後は 0.9 \pm 0.3mg/dl (0.5~1.3mg/dl) へと全例で低下した。

(III) CNI の腎毒性回避目的 (Conversion 症例)

血中トラフ値を参考に全例で FK506 の減量を実施したが、観察期間 0.3~0.6 年(平均 0.4 年)の間、S-Cr 値は治療前の 1.9 \pm 0.6mg/dl (1.0~2.7mg/dl)から治療後は 1.7 \pm 0.6 mg/dl (0.9~2.5mg/dl)と低下傾向を示し、さらに臨床上的拒絶反応の合併は認められなかった。

〔2〕副作用

(I) Primary 症例

消化器症状は 15 例中 4 例(26.7%)に認めた。全例で下痢を認め、2 例で MMF の減量を要した。減量の理由は、整腸剤の投与で下痢の改善が得られなかった 1 例と、嘔吐も認めた 1 例である。残りの症例は整腸剤の投与で速やかに軽快した。

骨髄抑制は 15 例中 6 例 (40.0 %)で認めた。減量を要した 4 例の内訳は、貧血 2 例、顆粒球減少 2 例で、うち 1 例は血小板減少も伴っていた。

CMV 感染症はなかったが、CMV・antigenemia (CMV-AG)陽性が 4 例(26.7 %)あり、ガンシクロビル投与を実施した。AR に対して OKT3 治療を実施した 1 例は治療抵抗性で CMV-AG が陰性にならないため、MMF の減量を行った。

(II) AR のレスキュー効果 (Conversion 症例)

消化器症状として下痢を 9 症例中 2 例 (22.2%)に認めたが、整腸剤の投与で軽快した。

骨髄抑制は 9 例中 4 例 (44.4 %)に認め、貧血と血小板減少あるいは顆粒球減少を伴った 3 例において MMF の減量を要した。

感染症は、CMV-AG 陽性例が 4 例 (44.4 %)あり、全例で CMV-AG 陽性時からガンシクロビルによる治療を実施したが、1 例で治療中に発熱を認め、全例で MMF の減量を必要とした。

(III) CNI の腎毒性回避目的 (Conversion 症例)

CNI の腎毒性回避を目的に MMF へ投与変更した 5 症例では骨髄抑制や感染症の合併は認めなかった。消化器症状として嘔気・嘔吐を認めたのは 1 例 (20.0%) のみで、MMF の減量を要した。

〔3〕モニタリング

CNI として FK506 を併用し、MMF 投与を始めた 1999 年 12 月から 2000 年 4 月までの当施設での経験に基づいて、体表面積あたりの投与量と MMF の活性体である MPA の血中トラフ値との関係を検討した。MPA の血中濃度は同一投与量でもばらつきを示し、また当初推奨されていた 1 回

600mg/m²で投与したところ、血中トラフ MPA 濃度が高値を呈し、下痢などの副作用を認めた症例が多かった 1)。

D. 考察

〔1〕臨床効果

AR は慢性拒絶や移植腎喪失に連鎖する重要な因子である。この観点から、移植後早期の AR を回避することは、移植腎の長期生着において重要である。欧米からは成人および小児における MMF の AR 抑制効果が報告されているが、本邦における小児例の報告は少ない。また、小児における MMF の安全性についての報告も少ない。

今回の検討は、単一施設での検討で観察期間や症例数ともに限られたものではあるが、primary 症例に対する MMF の投与は、AR の頻度と重症度の点から有効と考えられた。特に ABO 血液型適合症例では、非 MMF 群では 30%の症例で AR を認めたが、MMF 群では 1 例も AR は認められず、臨床効果は良好と考えられた。

また、MMF は治療抵抗性急性拒絶反応にも有効とされている。今回の AR のレスキュー治療目的で他の代謝拮抗薬から MMF へ変更した 9 症例の検討では、いずれも臨床的に改善が認められた。

このような良好な MMF の拒絶反応抑制効果を背景として、CNI の腎毒性回避を目的とした CNI の減量や中止が試みられるようになり、中期的な成績が明らかにされつつある。今回は、プロトコール腎生検において急性及び慢性の FK506 の毒性を認めた 5 例において、MMF へ変更したうえで FK506 の減量を実施したが、その後、臨床上の拒絶反応の合併は認めなかった。しかし観察期間は短く、更に長期間の検討が必要と考えている。

〔2〕副作用

MMF の副作用として、従来から問題とされてきた消化器症状、骨髄抑制、感染症について検討した。副作用の出現時期として、下痢を含む消化

器症状は、投与開始数日後から2週間の間に多く、骨髄抑制は、投与開始後3週から6週に強く認められた。感染症はARに対するレスキュー効果を期待して他の代謝拮抗薬からMMFへ変更したII群の症例で多く認める傾向にあり、また、CMV-AGが1ヶ月と長期にわたって陽性になるなど、ARの治療としてステロイドパルス療法やDSGなど、併用療法による強力な免疫抑制療法の関与が想定された。また、CMV-AGの陽性は投与開始後4週間後から多く認めた。発熱などCMV感染症を発症した1例と、1ヶ月以上にわたってCMV-AGが陰性化しなかった症例や、ガンシクロビル投与でCMV-AG数の減少が得られなかった症例で、MMFの減量を要した。幼少児ほど、副作用を認めやすいといわれているが、今回、15kg以下の3症例全例で、それぞれ下痢・嘔吐、顆粒球減少、CMV感染症のためにMMFの減量を要した。減量後は、症状および検査結果は速やかに改善し、MMF中止例はなかった。なお、今回対象とした症例では腫瘍性疾患などの重篤な副作用は認めなかった。MMFの副作用と安全性については、成人からの報告と大きな差異は認められなかったが、腫瘍性疾患の発症に対する長期的な経過観察と慎重な対応が必要と考えられた。また、ARの治療目的でMMFへ変更投与する場合には、他の免疫抑制薬の影響もあるため、過剰免疫抑制の可能性を十分に考慮した上での慎重な対応が必要と考えられた。

〔3〕モニタリング

MMFのモニタリングについては、今までの検討から、FK506併用時にMMFを使用する場合には1回600mg/m²では過剰投与になる恐れがあり、MMFの目標血中濃度を仮に3~5μg/mlとした場

合には、300mg/m²で十分である可能性が示唆されている。成人でもFK506併用時にMMF 2g/day投与ではMMFの副作用が目立ち、1g/dayへ減量をしてAR抑制効果には差がなかったとの報告がある。当施設では、これらの結果に基づき、FK506併用の場合には、1回300mg/m²で開始している。他方、FK506併用におけるMMFの投与量を通常の半量まで減ざると、ARの発現率が有意に増大するとの報告もある。小児ではドイツのWeberらがMPA-C12とAR発現率の関係を示し、移植後早期ではMPA-C12が1.2mg/L以下でARが増大するとし、血中濃度モニターの重要性を指摘している。このように血中濃度による投与量調節を含めた臨床応用については、現在一定した見解は得られておらず、モニタリングの臨床応用については更に検討が必要である。

E. 結論

1. MMFのprimary使用例ではARの頻度と重症度が軽減する傾向があった。
2. MMFのconversion例ではARに対するレスキュー効果を認め、またCNIの腎毒性回避を目的に変更した例では安全にCNIを減量できる可能性が示された。
3. 現在のところMMFの重大な副作用は経験していないが、感染症や腫瘍性疾患の発症に対する長期的な経過観察と慎重な対応が必要と考えている。特にARに対するレスキュー目的でMMFを使用する場合には、過剰免疫抑制に関する特別な配慮が必要である。
4. 血中濃度モニタリングは有用であるが、その臨床応用については今後の検討課題である。

F. 研究発表

論文発表

1. 服部元史:腎移植と小児慢性腎不全診療. 日本腎臓学会誌 47:17-25, 2005
2. 服部元史:Preemptive 腎移植の適応と問題点. 小児科診療 68:1717-1722, 2005
3. 服部元史:小児慢性腎不全診療の問題点と今後. Nephrology Frontier 4:41-45, 2005
4. 服部元史、中倉兵庫、相馬 泉:小児領域における血液浄化法. 救急・集中治療 17:527-535, 2005
5. 服部元史、中倉兵庫、相馬 泉:小児急性血液浄化療法の歩みと現況. 腎と透析 58:605-610, 2005
6. 服部元史、宮村正和:腎移植と免疫機能低下の評価と対策. 小児内科 37:801-804, 2005
7. 服部元史、中倉兵庫、伊藤克己:Preemptive 腎移植の現況. Annual Review腎臓 2005 (伊藤克己、浅野 泰、遠藤 仁、御手洗哲也、東原英二編)、p163-167、中外医学社、2005
8. 服部元史、伊藤克己:小児の透析療法の特徴と問題点. 専門医に聞きたいコメディカルのための腎不全・透析療法Q&A101 (飯田喜俊、椿原美治編)、p110-111、医歯薬出版株式会社、2005
9. 服部元史、伊藤克己:小児患者. (社)日本透析医学会専門医試験問題解説集(改訂第4版) (日本透析医学会専門医制度委員会編)、p307-312、医学図書出版株式会社、2005
10. 服部元史、斉藤喬雄、重松秀一:腎臓内科、腎臓小児科の臨床用語とその解説(新しい疾患概念とその解説). 腎生検病理診断標準化への指針 (日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会編)、p42-44、東京医学社、2005
11. Fujieda M, Suzuki K, Sato H, Hattori M, Wada N, Tsuchiya M, Okamoto N, Murata T, Matsudaira M, Shimizu M, Ohata K, Naruse K, Sugihara S, Wakiguchi H: Epitope analysis of myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (MPO-ANCA) in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. Clinical Nephrology 63:437-445, 2005
12. Motoyama O, Hasegawa A, Ohara T, Satoh M, Shishido S, Honda M, Tsuzuki K, Kinukawa T, Hattori M, Ito K, Ogawa O, Yanagihara T, Saito K, Takahashi K, Oshima S: A prospective trial of steroid withdrawal after renal transplantation treated with cyclosporine and mizoribine in children: Results obtained between 1990 and 2003. Pediatric Transplantation 9:232-238, 2005
13. Ohtomo Y, Fujinaga S, Hattori M: Suplatast tosilate dimethylsulfonium treatment for steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatrics International 47:230-231, 2005
14. 秋岡祐子、服部元史、伊藤克己:ムロモナブ CD3 日本臨床 63:747-750, 2005
15. 久野正貴、服部元史:腎臓 保育と保健 11:62-63, 2005
16. 秋岡祐子、服部元史、伊藤克己:免疫抑制薬. 腎臓病—診断と治療の最前線— (浅野 泰、下条文武、秋澤忠男編)、p279-282、先端医療技術研究所、2005

学会発表

- 1) 服部元史、元吉八重子:原発性過樫酸尿症 第93回日本泌尿器科学会総会シンポジウム:樫酸と尿路結石症—基礎から臨床—、2005
- 2) 服部元史:小児腎生検の実施上の留意点 第40回日本小児腎臓病学会学術集会教育講

演、2005

- 3) 服部元史：小児難治性FSGSに対するアフェレシス療法 第40回日本小児腎臓病学会学術集会ランチョンセミナー、2005
- 4) 服部元史：小児難治性ネフローゼ症候群に対するLDL吸着療法の有効性とその効果機序 第48回日本腎臓学会学術総会ランチョンセミナー、2005
- 5) 服部元史：小児腎不全診療の歩みと腎移植 東海小児腎移植談話会、2005
- 6) 服部元史：小児腎移植の現状 第4回多摩移植医療を考える会学術講演会、2005
- 7) 服部元史：原発性巣状糸球体硬化症の病態と治療に関する最近の動向 第43回群馬腎疾患研究会、2005
- 8) 服部元史：腎移植とアフェレシス 第14回日本アフェレシス学会関東甲信越地方会シンポジウム、2005
- 9) 服部元史：小児難治性ネフローゼ症候群の病態と治療 - 最近の知見 - 京滋小児ネフローゼ症候群講演会、2005

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

分担研究者 渡井至彦 北海道大学病院泌尿器科講師

研究要旨

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチル(MMF)の適正投与量を検討するために、北海道大学病院泌尿器科で腎移植を行った成人32例、小児9例においてMMFの投与量を20-25mg/kg/dayから開始して、移植後2週間と4週間後にMMFの生体内活性物質であるミコフェノール酸(MPA)を9点採血によって測定(成人34回、小児12回)。MPA-AUC 0-12値を30-40 μ g \cdot hr/mlになるように調整を行った。MPA内服後のMPAの血中濃度の推移やMMF内服後12時間のMPA血中濃度の積分値(area under the concentration curve (MPA-AUC 0-12))とMMF内服前MPA値(MPAトラフ値)との相関、MMF投与量とMPA-AUC 0-12値の相関関係、拒絶反応やMMFによる副作用の発現とMPA-AUC 0-12値との関係について検討を行った。1) MPA血中濃度の推移は58%の症例でMMF内服後30分にMPAの血中濃度はピークとなり、92%は内服後2時間以内にMPAの血中濃度はピークを認めた。加えて、50%では内服後8時間に血中濃度が最低となりその後、肝-腸管再循環によるMPA血中濃度の再上昇を認めた。小児と成人との比較では血中濃度の変化については有意差を認めなかった。2) MPA-AUC 0-12値とMPAトラフ値の相関関係は決定係数が0.594であり両者に相関を認めなかった。3) MPA-AUC 0-12値とMMF投与量(mg/kg, mg/m², mg/body)との相関は認められなかった。4) 腎移植後の感染症発症例とMMFによる下痢などの消化器症状の発現に関しては、MPA-AUC 0-12値は感染症や副作用を認めなかった症例と比較して高値であった。拒絶反応は小児一例でのみ認められMPA-AUC 0-12値との関係は検討することは出来なかった。以上の結果より、小児で安全且つ効果的なMMF投与量設定にはMPA血中濃度測定が必要であると考えられた。また、今回目標としたMPA-AUC 0-12値では感染症や副作用の頻度が高く拒絶反応頻度が低かったことから、両者の危険性を最小限にするためには今後、目標MPA-AUC 0-12値の下方修正が必要と考えられた。平成18年度にはMPA-AUC 0-12値の目標設定の変更を行うとともに、MPA-AUC 0-12値を予測するための必要最小限の採血時間の検討を行う。加えて、拒絶反応と副作用・感染症の危険性を最小限にするための適正MPA-AUC 0-12値を検討する予定である。

A. 研究目的

腎移植は、腎不全の治療において唯一の根治的治療であり、特に小児腎不全患者においてはQOL改善と生命予後改善に最も有効な治療法である。腎移植の治療成績は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、飛躍的に向上したが、その腎毒性などの副作用から他の併用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)は近年使用可能になっ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ミコフェノール酸モフェチルの用法・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ミコフェノール酸モフェチル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、米国での承認量よりも明らかに少ないという実態がある。また、ミコフェノール酸モフェチルの薬物動態は、併用薬としてシクロスポリンあるいはタクロリムス(TAC)のどちらを用いるかで大きく異なることが報告されており、併用薬ごとに用法・用量を変更すべきであると推測されるが、具体的な用法・用量を決定するに足る信頼できる情報はない。

本研究は、TAC 併用下小児腎移植における MMF の至適投与量や至適血中濃度を検討する目的で腎移植後に *therapeutic drug monitoring* を行いその結果の検討を行った。

B. 研究方法

2004年7月以降に北海道大学病院泌尿器科で腎

移植を行った症例を対象として、初期免疫抑制法は Basiliximab(抗 CD25 抗体)、TAC、MMF とステロイドで行った成人 20 例(男性 12、女性 8)、小児 9 例(全例男児)。年齢は小児で 2-11 才(中央値 7 才)、成人で 17-64 才(中央値 39 才)。MMF の投与量は移植前 3 日前から 20-25mg/kg/day で開始して、移植後 2 週間と 4 週間後に MMF の生体内活性物質であるミコフェノール酸(MPA)を 9 点採血によって測定(成人 34 回、小児 12 回)。MPA-AUC 0-12 値が 30-40 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ になるように投与量の調整を行った。他の免疫抑制剤については Basiliximab を手術日と移植後 4 日目に投与し体重が 35kg 以上の症例では 1 回 20mg、35kg 未満では 10mg 投与。TAC は目標トラフ値を移植後 1 ヶ月は 8~12ng/ml、1~3 ヶ月後 7~9ng/ml、3~6 ヶ月後 6~8ng/ml、6 ヶ月以降 5ng/ml に設定した。上記の様な免疫抑制剤投与下で、小児腎移植後における 1) MMF 内服後の MPA の血中濃度の推移、2) MMF 内服後 12 時間の MPA 血中濃度の積分値(area under the concentration curve (MPA-AUC 0-12))と MMF 内服前 MPA 値(MPA トラフ値)との相関、3) MMF 投与量と MPA-AUC 0-12 の相関関係、4) 拒絶反応や MMF による副作用の発現と MPA-AUC 0-12 値との関係について検討を行った。MPA の測定は HPLC 法で北海道大学病院薬剤部にて行った。

C. 研究結果

1) MPA 血中濃度の推移に関して 58%は MMF 内服後 30 分で MPA の血中濃度はピークとなり、92%は内服後 2 時間以内に MPA の血中濃度はピークとなった。加えて、50%で内服後 8 時間の血中濃度は最低となり肝・腸管再循環による血中 MPA 濃度の再上昇を認めた(図 1-1)。成人との比較では有意差を認めなかった(図 1-2)。

図1-1 MMF内服後のMPA濃度の推移 -小児-

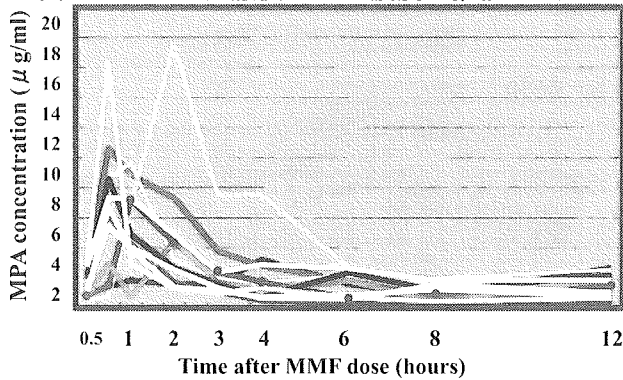
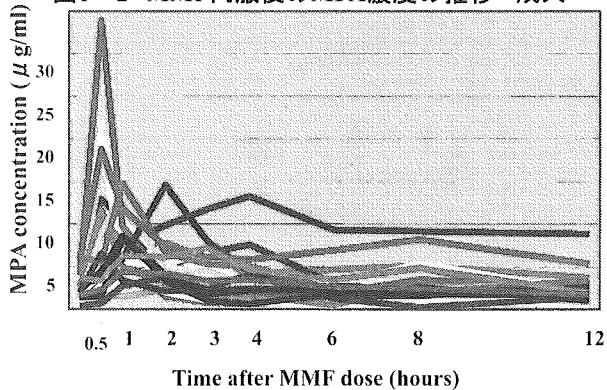


図1-2 MMF内服後のMPA濃度の推移 -成人-

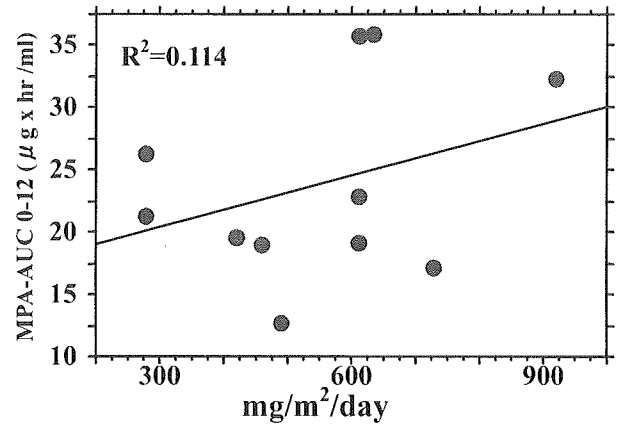


2) MPA-AUC 0-12 値とMPAトラフ値との関係を単回帰分析行くと、決定係数(R^2)は 0.594 であり両者の有意な相関は認めなかった。その他の採血ポイントのMPA値と MPA-AUC 0-12 値の解析は、MMF内服 30 分後(C30min)とは R^2 が 0.066, C 1hr 0.156, C2 0.360, C3 0.646, C4 0.629, C6 0.801, C8 0.740, C12 0.685 と有意な相関は認めなかった。

3) MPA-AUC 0-12 値とMMF投与量(mg/kg, mg/m² (図 2))の相関に関する検討では、両者に相関関係は全く認められなかった。なお、MPA-AUC0-12 で 30 μg · hr/mlを得るために必要なMMF内服量の平均は 30.1 ± 14.2mg/kgであった。

図 2

MMF 投与量(体表面あたり)と MPA-AUC 0-12 の相関-小児



4) 腎移植後の感染症発症例と MMF による下痢などの消化器症状の発現に関しては、感染症(特にサイトメガロ感染症)を発症した症例の MPA-AUC 0-12 値は平均 42 μg · hr/ml であったのに対して、感染症を発症しなかった症例では平均 20 μg · hr/ml であり両群間に有意差を認めた。加えて MMF によると考えられる下痢や嘔吐の消化器系副作用においても副作用を認めた症例での MPA-AUC 0-12 値は平均 44 μg · hr/ml であったのに対して、副作用を認めなかった症例では平均 28 μg · hr/ml であり両群間に有意差を認めた。一方、感染症や副作用発現と MPA トラフ値との相関は認めなかった。拒絶反応については今回の検討では一例に認められたのみで、MPA-AUC 0-12 値との関係を検討することは出来なかった。

D. 考察

本研究における結果から日本人における TAC 併用下の MMF 内服後 MPA の血中濃度の変化が、従来より欧米から発表されていたものと同様に、内服後 30 分から 1 時間の早期に血中濃度のピークを認めるとともに、内服後約 8 時間で最低値となりその後、肝-腸管再循環によって血中濃度の再上昇を認めることが分かった。特に小児におい

ては成人に比べて吸収が早い傾向を認めている。しかし、この研究で得られた MPA-AUC0-12 を予測するためのパラメーターとして、MMF 内服後のある一点での MPA 濃度や MMF 投与量との関係を検討するも、いずれのパラメーターも単独では MPA-AUC0-12 値を予測することは困難であった。一方で、腎移植後の感染症や MMF による副作用の発現例では MPA-AUC0-12 値が高値であったことから安全な MMF 投与のためには MPA-AUC0-12 値のモニタリングが必要であると考えられた。尚、今回得られた MPA 測定の結果より、MMF 内服後 3 から 4 回の採血で MPA-AUC0-12 値が予測可能なことが分っており (Abbreviated AUC), 今後 prospective study に

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Chan TM, Chapman J, Lee CJ, Morad Z, Ona ET, Park K, Pingle A, Rizvi SA, Shaheen FA, Sumethkul V, Tang XD, Watarai Y. A survey on the prevalence and management of hepatitis B after renal transplantation in Asian-Pacific countries. *Transplant Proc.* 36(7):2126-7, 2004.

2) Yoshihiko Watarai, Ken Morita, Nobuyuki Fukuzawa, Yoh Takekuma, Harumi Takada, Kojiro Yamazaki, Mitsuru Sugawara, Katsuya Nonomura Limited sampling strategy for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid under tacrolimus-based immunosuppression after renal transplantation. *American Journal of Transplantation* 4; Supp.11, 186, 2005.

3) Yoshihiko Watarai, Ken Morita, Masayoshi Miura,

よってその有用性を検討し、同時に小児における適正な MPA-AUC0-12 値を検討する予定である。

E. 結論

小児腎移植後における TAC 併用下の適正な MMF 投与量を検討するため、MPA 濃度の測定を行い MPA-AUC0-12 値と臨床所見との関係を検討した。MMF による副作用や感染症等の合併症は MPA-AUC0-12 値が高値のときに認められる一方で、MPA-AUC0-12 値は MMF 投与量や単回の採血では予測できず、3 から 4 回の採血による MPA 濃度測定が必要であることが分った。今後は、採血時間の検討と共に適正な MPA-AUC0-12 値を検討する予定である。

Nobuyuki Fukuzawa, Hidehiro Kakizaki, Katsuyuki Obigane, Yasushi Nakashima, Satoshi Sasaki, Katsuya Nonomura.: Pre-emptive living donor renal transplantation -advantage in growth-
Pediatric Transplantation 9, Supp.6, 63, 2005.

4) 渡井至彦、森田 研、野々村克也
小児腎移植におけるステロイド・オフ
日本小児腎不全学会雑誌 25; 43-45, 2005.

5) 渡井至彦、森田 研、下田直彦、臼木智哲、帯金克行、中嶋泰志、佐々木聡、野々村克也
低体重児における SMAP 法腹膜透析導入
日本小児腎不全学会雑誌 25; 117-119, 2005.

6) 福澤信之、渡井至彦、森田 研、帯金克行、中嶋泰志、佐々木聡、野々村克也
小児における Pre-emptive renal transplantation の検討
日本小児腎不全学会雑誌 25; 132-134, 2005.

7) 森田 研、渡井至彦、原林 透、柿崎秀宏、野々村克也 鏡視下ドナー腎摘出術の術式と適応選択
Jpn J Endourol ESWL 18:116-124, 2005.

8) 渡井至彦、森田 研、福澤信之、野々村克也
腎移植後 10 年目にカルシニューリン阻害剤を中止して腎機能が改善した 1 例
Renal Transplantation 5(4):14-15, 2004.

9) 渡井至彦、森田 研、三浦正義、小野武紀、柴田 武、福澤伸之、松浦 麻耶、山崎浩二郎、武隈 洋、野々村克也 腎移植後糖尿病に対してカルシニューリン阻害薬変更におけるミコフェノール酸薬物動態の変化 Renal Transplantation 6(4):14-15, 2005.

10) 渡井至彦、三浦正義、森田 研、原田 浩、野々村克也 腎移植と血液浄化療法 医薬の門 46(1):13-17, 2006.

2. 学会発表

1) Yoshihiko Watarai, Ken Morita, Nobuyuki Fukuzawa, Katsuya Nonomura, Yo Takekuma, Kojiro Yamazaki, Harumi Takada, Katsumi Miyazaki Limited sampling strategy for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid after renal transplantation 3rd International Congress on Immunosuppression
Dec 9-12, 2004. San Diego, U.S.A.

2) Yoshihiko Watarai, Ken Morita, Nobuyuki Fukuzawa, Yoh Takekuma, Harumi Takada, Kojiro Yamazaki, Mitsuru Sugawara, Katsuya Nonomura Limited sampling strategy for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid under tacrolimus-based immunosuppression after renal transplantation. American Transplant Congress 2005

May 21-25, 2005. Seattle, U.S.A.

3) Yoshihiko Watarai, Ken Morita, Masayoshi Miura, Nobuyuki Fukuzawa, Hidehiro Kakizaki, Katsuyuki Obigane, Yasushi Nakashima, Satoshi Sasaki, Katsuya Nonomura. Pre-emptive living donor renal transplantation -advantage in growth-
3rd Congress of the International Pediatric Transplant Association
August 6-9, 2005. Innsbruck, Austria.

4) 渡井至彦、森田 研、三浦正義、小野武紀、柴田 武、福澤信之、松浦 麻耶、山崎浩二郎、武隈 洋、野々村克也 腎移植後MPA-AUC測定におけるlimited sampling strategy. 第 39 回日本臨床腎移植学会 平成 18 年 1 月 25 日-27 日 栃木県塩谷群

5) 渡井至彦、森田 研、三浦正義、福澤信之、小野武紀、柴田 武、帯金克行、中嶋泰志、佐々木聡、松浦 麻耶、山崎浩二郎、武隈 洋、野々村克也. 小児腎移植におけるSteroid Avoidance 免疫抑制法の検討 第 27 回日本小児腎不全学会 平成 17 年 9 月 29 日-30 日 神奈川県箱根

6) 三浦正義、小野武紀、柴田 武、森田 研、渡井至彦、野々村克也. 小児における腎移植後早期ミコフェノール酸(MPA)血中濃度モニタリングの意義 第 27 回日本小児腎不全学会 平成 17 年 9 月 29 日-30 日 神奈川県箱根

7) 渡井至彦、森田 研、三浦正義、福澤信之、小野武紀、柴田 武、帯金克行、中嶋泰志、佐々木聡、松浦 麻耶、山崎浩二郎、武隈 洋、野々村克也 腎移植後Steroid Avoidance Protocolの検討 Renal Transplantation Forum 2005

平成 17 年 9 月 3 日 東京

8) 渡井至彦 小児PETの現況と課題:小児慢性腎不全診療におけるpre-emptive腎移植の意義を考える
第 38 回日本臨床腎移植学会 シンポジウム
平成 17 年 1 月 26 日-28 日、滋賀県大津市

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）

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

分担研究者 和田尚弘 静岡県立こども病院腎臓内科医長

研究要旨

腎疾患の発症から保存期、透析期、腎移植前後とその後の管理を一貫して小児腎臓科医が行い、患者も静岡県内在住で、細かな点まで相談を受け、些細な有害事象も容易に聞きやすい患者・家族密着型地方病院特有の環境下での小児腎移植でのミコフェノール酸モフェチル(MMF)の安全性を検討した。対象は 12 名で、全例生存、腎生着し腎機能は正常である。MMFは術前 2 日前より 600-800mg/m²を投与し、移植後も同量で継続治療している。3 名が MMF を中止しており、その中止理由は軟便・下痢であった。しかしその症状はいずれも軽微で、また食事内容や日常生活の変化による因子もあり、MMF との因果関係は明らかではない。その他の有害事象は認められず、少なくとも現在の投与量で、小児腎移植において MMF は安全に使用可能と思われた。

A. 研究目的

日本では、欧米諸国で示された薬剤の治療量を用いると有害事象が出やすく、移植領域でも容量を減量して使用することが多い。小児におけるミコフェノール酸モフェチル(MMF)も同様と考えられるが、その有害事象として第一にあげられるのは消化器症状である。しかし、下痢や悪心などは定量的に評価することが難しく、よく患児やご家族に聞かないと見逃される場合もある。静岡県立こども病院では、腎疾患の発症から保存期、透析期、腎移植術前・術後、その後の管理治療を一貫して小児腎臓科医が行っている。患者も静岡県内在住であり、些細な事でも細かな対応が可能で、透析前から移植後まで長期フォローがされており、また患者・家族から細かな点まで相談を受け、プライマリー看護師とも密な関係も保っている。したがって、些細な有害事象も、普段の何気ない会話の中で容易に聞きやすい環境にある

と思われる。そのような環境下での患者における小児腎移植でのミコフェノール酸モフェチル(MMF)の安全性を検討した。

B. 研究方法

対象患者は 12 名。対象患者の移植時年齢は 3 歳から 17 歳（平均 8.4 歳）、体重は 12 k g から 41 k g（平均 20 k g）、観察期間は 1 ヶ月から 48 ヶ月（平均 23 ヶ月）で、血液型適合移植が 8 名、不一致が 3 名、不適合が 1 名であった。

当院における生体腎移植プロトコールは、血液型適合、不一致、不適合腎移植とも免疫抑制剤の薬剤投与量は変更していない。但し、血液型不適合移植では術前に二重膜濾過血漿交換療法 (DFPP) あるいは血漿交換 (PEX) を 4 回施行し、抗体価を 8 倍以下に下げ、移植日に内視鏡的摘脾術を行う。また巣状糸球体硬化症 (FGS) では術前に PEX 4 回施行する。

免疫抑制剤は、MMFは術前2日前より600-800mg/m²を投与し、移植後も同量で継続治療。メチルプレドニゾロンは、術当日500mg/m² (Max 500mg)パルス療法を行い、術後1日目2.0mg/kg、術後2-3日目1.5mg/kg、術後4-6日目1.3mg/kg、術後7日目1.0mg/kg、術後8-14日目0.8-1.0mg/kgで以後2週ごとに0.2mg/kg減量。術後6週目からは隔日投与とし2-4mg隔日投与でその量で維持(ステロイドoffはせず)。タクロリムスは術前2日前より0.3mg/kg/day、術中より術後5日まで0.05mg/kg/day持続とし、平均血中濃度を12-15ng/mlで維持し、術後6日より経口投与としてtrough値を12-15ng/mlを目標として量調整を行い、術後14-28日は10-12ng/ml、術後28日以降は10ng/ml前後、術後3ヶ月以降は5-8ng/mlを目標血中濃度とした。バシリキシマブは術当日と術後4日目に20mg(体重35kg以上)、10mg(35kg未満)を投与した。

C. 研究結果

12名とも移植腎は生着しており、生存率、生着率とも100%であった。3名がMMFを中止した。3名とも中止理由は軟便・下痢である。

1例は5歳男児(体重13kg、MMF27mg/kg)。原疾患は両側低・異形成腎。腹膜透析(PD)歴3年で難治性腹膜炎のため血液透析(HD)移行した。透析期より下痢気味であったが、移植後腎機能は良好で急性拒絶反応(AR)もなかった。術後数日目より一日数回の軟便があり、外来でも持続し、腎機能安定しているため、移植後6ヶ月でMMFを漸減中止とした。その後下痢は改善し、現在のCr0.65mg/dl(移植後28ヶ月)である。

2例目は9歳女児(体重18kg、MMF30mg/kg)。原疾患はJeune症候群で両側異形成腎。PD歴4年。通常は便秘傾向。移植後、腎機能は良好でARもなし。術後2週頃より軟便が見られ、その後も軟便持続し、腎機能良好なため、移植後3ヶ月でMMFを漸減中止としたところ、軟便は改善し、現在のCr0.43mg/dl

(移植後20ヶ月)。

3例目は6歳男児(体重15kg、MMF30mg/kg)。原疾患は両側異形成腎で透析を経ないpreemptive移植例。移植後、腎機能良好でARなく、術後1ヶ月頃より下痢傾向となり、術後2ヶ月でMMFを漸減中止。その後下痢は改善しCr0.40mg/dl(移植後15ヶ月)である。

その他、患児・家族の気になることを外来・入院で挙げてもらっているが、その他の有害事象は特に認められなかった。また検査上も特に有害事象は認められなかった。また、感染症も認められなかった。

D. 考察

3例とも、軟治性の下痢ではなく軽症で、通常の生活や食事の変更を余儀なくされることはなかった。特に1例目はMMF投与前より軟便傾向であり、MMFとの因果関係は明らかではない。また、消化器症状出現時期は、食事量の増加時期などと重なり、逆に漸減中止での消化器症状改善時期も、腎機能や全身状態の改善時期でもある。移植では全身状態の劇的な改善、QOLの著明な改善が得られるため、軽い下痢程度の症状は他の要素が多く関与し、薬剤の対する直接の因果関係の証明は困難である。したがって、継続投与でも改善した可能性は十分考えられるが、腎機能も安定しており、ステロイド量もかなり減量できていたため漸減中止した。客観的に評価できる検査値の異常や、移植腎に対する腎機能への変化は認められなかった。長期的な腎機能への影響はまだ不明である。

E. 結論

小児の腎移植で、少なくとも現在の投与量では安全に使用可能と思われる。多数例と血中濃度モニタリングデータの集積で今後さらに指摘投与量と有効性・安全性の検討が望まれる。

研究発表

1. 論文発表

1) 和田尚弘：急性血液浄化療法のすべて——症例による治療の実際、先天性代謝異常症——腎と透析Vol 58, 743-748, 2005

2) 和田尚弘：低体重児に対する急性血液浄化療法のコツ——腎不全診療のコツと落とし穴(浅野泰編) pp174, 2005 (中山書店)

3) 和田尚弘：小児における末期腎不全の治療——(1) 腹膜透析療法 臨床透析Vol 21, 1351-1357, 2005

4) 児玉浩子、志賀勝秋、和田直樹、和田尚弘、馬場一徳、加治正行：成長ホルモン高濃度、高容量製剤変更による注射状況のアンケート結果について Progress in Medicine Vol 25, 147-150, 2005

5) 和田尚弘：乳児末期腎不全のトータルケア——乳児末期腎不全のPD治療の現状と問題点——

日本小児腎不全学会雑誌 Vol 25, 22-25, 2005

6) 北山浩嗣、山田昌由、和田尚弘、漆原直人、小倉薫、芳賀信彦、佐藤博美、高橋昌里：小児のさまざまな症候群における腎移植 日本小児腎不全学会雑誌 Vol 25, 173-176, 2005

7) 加藤由香、神保紀和子、米倉雅子、佐野和枝、松川誠子、山田昌由、北山浩嗣、和田尚弘：出生後2ヶ月でPD導入となった患児の看護——家族と十分かかわることなくPD導入となった患児を通して——日本小児腎不全学会雑誌 Vol 25, 204-207, 2005

8) 小倉薫、漆原直人、長谷川史郎、北山浩嗣、和田尚弘：Jeune症候群女児への腎移植経験 日本小児腎不全学会雑誌 Vol 25, 248-249, 2005

9) 渡辺有紀枝、岩城秀平、山本泰伸、山田昌由、北山浩嗣、和田尚弘：低体重児におけるCHDFの血圧低下と回路内ボリュームシフト 日本小児腎不全学会雑誌 Vol 25, 122-125, 2005

10) 大田敏之、坂野堯、高橋公太、服部元史、本山治、長谷川昭、柳原俊雄、和田尚弘、後藤芳充、宍戸清一郎：精神発達を伴う小児に対する透析・移植 日本小児腎不全学会雑誌 Vol 25, 40-42, 2005

11) 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. 67:1248-55, 2005

12) Fujieda M, Suzuki K, Sato H, Hattori M, Wada N, Tsuchiya M, Okamoto N, Murata T, Matsudaira M, Shimizu M, Ohta K, Naruse K, Sugihara S, Wakiguchi H: Epitope analysis of myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (MPO-ANCA) in children onset Graves' disease treated with propylthiouracil. Clin. Nephrol. 63: 437-445, 2005

13) 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Vol 109, 1066-1075, 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 日本腎臓学会雑誌Vol 47, 790-803, 2005

2. 学会発表

1) 和田尚弘、北山浩嗣、松下香子、山田昌由：シクロスポリン食投与とC2(服用後2時間値)測定の意義と問題点 第4回静岡小児免疫抑制療法研究会 静岡 2005

2) 船木聡、高橋昌里、和田尚弘、村上仁彦、原田研介：特発性ネフローゼ症候群における多剤耐性遺伝子(MDR1)の発現——real time PCR法を

- 用いた検討—— 第 108 回日本小児科学会学術集会 東京 2005
- 3) 和田尚弘、北山浩嗣、山田昌由、大西陽子、石川牧子：こどもたちへの命の大切さ・移植医療の講演 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 仙台 2005
- 4) 山田昌由、北山浩嗣、和田尚弘：小児PD患者のエクストラニール使用におけるイコデキストリン代謝物濃度 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 仙台 2005
- 5) 北山浩嗣、和田尚弘、山田昌由、松下香子、宮崎栄治、漆原直人 腎血管性高血圧に対して自家腎移植を行った一例 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 仙台 2005
- 6) 佐古まゆみ、中西浩一、矢田菜穂子、尾鼻美奈、星井桜子、和田尚弘、里村憲一、池田昌弘、本田雅敬、吉川徳茂：日本人先天性ネフローゼ症候群 12 例におけるCD2AP遺伝子の検索 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 仙台 2005
- 7) 大田敏之、坂野堯、高橋公太、服部元史、本山治、長谷川昭、柳原俊雄、和田尚弘、後藤芳充、宍戸清一郎：精神発達遅延児の腎移植は非適応とならない——多施設共同研究の結果から—— 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 仙台 2005
- 8) 船木聡、高橋昌里、和田尚弘、村上仁彦、原田研介：特発性ネフローゼ症候群における多剤耐性遺伝子(MDR1)の発現 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 仙台 2005
- 9) 藤枝幹也、鈴木和男、佐藤浩一、服部元史、和田尚弘、土屋正巳、岡本奈美、村田卓士、松平宗典、清水正樹、太田和秀、成瀬桂史、杉原茂孝、脇口宏：甲状腺機能亢進症におけるMPO=ANCA epitope解析 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 仙台 2005
- 10) 和田尚弘、北山浩嗣、山内豊浩、松下香子、川崎達也：チアノーゼ腎症 第 56 回静岡腎疾患談話会 静岡 2005
- 11) 山内豊浩、北山浩嗣、和田尚弘、小尾真喜子、木村光明、奥田裕明：感冒を契機に急性腎不全を繰り返した潰瘍性大腸炎の一例 第 108 回日本小児科学会静岡地方会 静岡 2005
- 12) 木村光明、上野山裕己、上牧務、鶴田悟、日比野健一、福岡哲也、宮地雅直、武藤庫参、和田尚弘、小野安生：川崎病治療に関する多施設共同研究の試み 第 108 回日本小児科学会静岡地方会 静岡 2005
- 13) 佐古まゆみ、中西浩一、矢田菜穂子、尾鼻美奈、星井桜子、和田尚弘、里村憲一、池田昌弘、本田雅敬、吉川徳茂：日本人先天性ネフローゼ症候群 12 例におけるCD2AP遺伝子の検索 第 48 回日本腎臓学会学術集会 横浜 2005
- 14) 藤枝幹也、鈴木和男、服部元史、和田尚弘、太田和秀、脇口宏：小児期発症Graves病のMPO-ANCA epitope解析 第 48 回日本腎臓学会学術集会 横浜 2005
- 15) 山内豊浩、和田尚弘、北山浩嗣、川崎達也、松下香子、漆原直人：移植後水腎症を繰り返している一例 第 5 回静岡腎移植勉強会 静岡 2005
- 16) 川崎達也、和田尚弘、北山浩嗣、山内豊浩、松下香子：RPGN TypeのIgA腎症を原疾患とし、移植後腎機能低下を呈している症例——原因と治療について——第 3 回東海小児腎移植談話会 名古屋 2005
- 17) 北山浩嗣、和田尚弘、山内豊浩、川崎達也、松下香子：4 年で腎不全となってしまった症例——フローの反省点と今後の治療の可能性—— 第 3 回東海小児腎移植談話会 名古屋 2005
- 18) 北山浩嗣、和田尚弘、山内豊浩、川崎達也、山田昌由、松下香子：CHDFを行い救命し得た致死性ロタウイルス感染症の2例 第 16 回日本急性血液浄化学会学術集会 東京 2005
- 19) 高橋昌里、村上仁彦、船木聡、原田研介、和田尚弘、楊国昌、根東義明、長田道夫：糸球体疾患におけるcharge selective barrier機能の検討 第 14 回発達腎研究会 東京 2005
- 20) 川崎達也、和田尚弘、山内豊浩、松下香子、北

山浩：Williams症候群に合併した慢性腎不全の一例
第27回日本小児腎不全学会 箱根 2005

21) 和田尚弘：教育セミナー；エキスパートが答える小児腎不全診療——低出生体重児の急性腎不全にPDを行う場合の注意点について教えてください——
第27回日本小児腎不全学会 箱根 2005

22) 北山浩嗣、和田尚弘、山内豊浩、川崎達也、山田昌由、松下香子：急性血液浄化を行い救命し得た致死性ロタウイルス感染症の2例 第27回日本小児腎不全学会 箱根 2005

23) 山内豊浩、北山浩嗣、和田尚弘、小尾真喜子、木村光明、奥田裕明：感冒を契機とした脱水により急性腎不全を繰り返した潰瘍性大腸炎の一例
第27回日本小児腎不全学会 箱根 2005

24) 川崎達也、和田尚弘、山内豊浩、松下香子、北山浩嗣：水痘によるVAHSからMODSに至り急性血液浄化が奏効したと考えられた一例 第26回静岡県腎不全研究会 静岡 2005

25) 和田尚弘：ワークショップ—障害をもった児における腹膜透析療法の問題点——複合型障害を有する腹膜透析患者の概略（小児PD研究会のregistryより） 第19回小児PD研究会 岡山 2005

26) 山内豊浩、和田尚弘、北山浩嗣、川崎達也、松下香子：慢性間質性腎炎所見を呈した先天性表皮水疱症の症例 第46回東海小児腎疾患談話会 名古屋 2005

27) 山内豊浩、和田尚弘、北山浩嗣、川崎達也、松下香子：肉眼的血尿をきたした先天性表皮水疱症の一例 第57回静岡県腎疾患談話会 静岡 2005

28) 和田尚弘、北山浩嗣、川崎達也、山内豊浩、松下香子、五十嵐健康、漆原直人：こども病院におけるPMXの使用経験 第9回周術期管理と急性血液浄化研究会 静岡 2005

29) 川崎達也、山内豊浩、松下香子、北山浩嗣、和田尚弘：RPGN TypeのIgA腎症を原疾患とし、移植後早期に腎機能低下を呈している小児例 第10回静岡県腎移植研究会 静岡 2005

30) 小倉薫、漆原直人、長谷川史郎、北山浩嗣、和田尚弘：Jeune症候群女児への腎移植経験 第10回静岡県腎移植研究会 静岡 2005

31) 和田尚弘、北山浩嗣、山内豊浩、川崎達也、松下香子、漆原直：RPGN型発症で移植後早期にIgA腎症再発・腎機能低下を呈している小児IgA腎症の一例 第39回日本臨床腎移植学会 鬼怒川 2006

32) 北山浩嗣、和田尚弘、川崎達也、山内豊浩、松下香子：集中治療としての小児急性血液浄化 静岡県腎不全研究会 静岡 2005

33) 北山浩嗣、山内豊浩、川崎達也、松下香子、和田尚弘：腎炎を発症した先天性表皮水疱症の一女兒例 第32回静岡腎セミナー 静岡 2005

34) 山内豊浩、和田尚弘、北山浩嗣、松下香子、川崎達也、平田善章、高橋寛吉：血尿・蛋白尿・腎不全を呈した先天性表皮水疱症（劣性栄養障害型）の一例 第109回日本小児科学会静岡地方会 静岡 2005

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・確立に関する研究分担研究報告書
（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ミコフェノール酸の薬物動態に関する研究

分担研究者 木村利美 北里大学病院薬剤部課長代理

研究要旨

ミコフェノール酸モフェチル(MMF)のバイオアベイラビリティは極めて高く、生体内において活性代謝物であるミコフェノール酸(MPA)に速やかに変換され、更に腸管循環を受けることが報告されている。MPAの薬物動態と臨床効果には関連の認められる報告が多く、TDMの有用性も示唆されているが、小児腎移植におけるMPAの薬物動態は国内においてほとんど検討されていない。小児の薬物動態は発育過程に伴い大きく変遷するばかりでなく、移植後継時的にMPAの薬物動態が変化することが考えられる。MMF投与時におけるMPAの小児薬物動態ならびにその影響因子を検討することは重要であり、小児におけるMPA薬物動態解析の研究計画を作成するために、これまでに報告された基礎的・臨床的研究、並びに血中濃度測定方法、薬物動態解析方法を勘案し、MPA薬物動態解析のための至適採血プロトコルを決定した。

MPAは腸管循環のあることが報告されているため、正確な消失を確認するには可能な限り次回投与直前値の測定が望まれ、1日2回投与においては服用から12時間後の採血が必要となる。米国における小児MMF適応症承認の基礎データとなったBunchmanらの報告では移植後7日、3ヶ月、9ヶ月目において、0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12時間に空腹時採血が行われ、 ACU_{0-12} , C_{max} , T_{max} が評価されている。小児臨床研究において厳密な空腹時採血を行うことは困難であり、食後には T_{max} が遅延することを考慮し、7~14日および3ヶ月目における食後経口投与時の0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12時間に採血を行うプロトコルとした。

A. 研究目的

腎移植に使用されているミコフェノール酸モフェチル(MMF)は、ミコフェノール酸(MPA)に変換されるが、その薬物動態は、移植ならびに生体内の様々な因子によって影響を受け、極めて複雑であることが報告されている。小児腎移植においてMMFを投与した際のMPA薬物動態は国内においてあまり報告

されていない。小児へのMMF投与時のMPA血中濃度の用量依存性・非依存性、線形性、蓄積性等の薬物動態ならびにその影響因子を検討することは重要である。小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの臨床試験において、小児における薬物動態を検討するために、これまでに報告されている基礎的・臨床的研究データからMMF薬物動態解析

のための至適採血プロトコールを検討した。

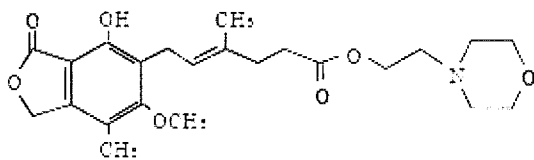
B. 研究方法

- B-1. MMF 投与時の MPA 薬物動態に関する非臨床、臨床（成人・小児）のデータ調査
- B-2. MPA の血中濃度測定方法の検討
- B-3. MPA 投与剤型の検討
- B-4. MPA の薬物動態パラメータの算出・評価
- B-5. 薬物動態解析に要するサンプルサイズ
- B-6. 小児における MPA 薬物動態解析の至適採血プロトコールの検討

C. 研究結果

- C-1. MMF 投与時の MPA 薬物動態に関する非臨床、臨床（成人・小児）のデータ調査

MMF は MPA にモルフォリノエチル基を導入することで MPA のバイオアベイラビリティを改善した MPA のプロドラッグである（下図）。



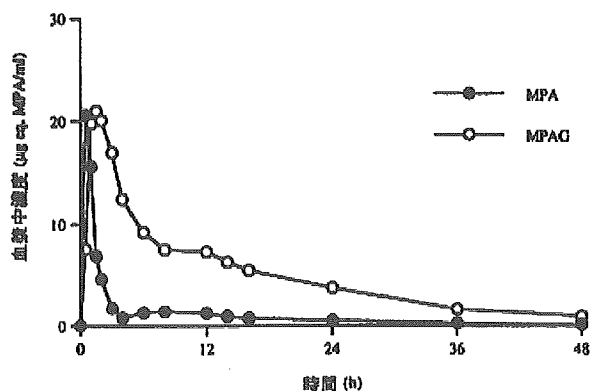
MPA は *Penicillium* 属の発酵生成物のひとつであり、リンパ球細胞のグアノシンヌクレオシドを枯渇させ、活性化 T 及び B リンパ球を選択的に阻害する薬剤であり、優れた免疫抑制作用を有している。臓器移植後の拒絶反応の抑制に有用性が認められ、1990 年 4 月から腎移植患者を対象にシクロスポリン及びステロイドの併用下で MMF の安全性と拒絶反応の抑制効果の検討が行われ、本邦では [○腎移植後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診

断された場合） ○腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植の臓器移植における拒絶反応の抑制] に適応症を有している薬剤である。

MMF の薬物動態の調査報告を以下に示す。

概要：

・MMF は経口投与後速やかに吸収され、MPA に変換される。活性体は MPA であり、MPA は肝でグルクロン酸抱合体 (MPAG) となり、総投与量の 86% は MPAG として尿中に排泄される。尿中の MPA 未変化体の量は 1% 未満である。また、胆汁中に分泌された MPAG の一部は β グルクロニダーゼにより MPA に変換され、再び吸収されて腸管循環を受けることが知られている。放射活性によれば、総投与量の 93% が尿中に排泄され、6% が糞便中に排泄されている。下図は健常成人 12 名に MMF を単回経口投与した際の MPA 及び MPAG の血漿中濃度推移である。



吸収：

MMF の吸収は極めて速やかで、経口投与後ほぼ完全に MPA に加水分解されることが知られている。海外における健常成人男子における試験では、1g の MMF 単回投与において MPA の T_{max} は投与後平均 0.7 時間で、C_{max} は平均 24.0 μg/mL であった（上図）。

食事の影響を検討した試験では成人の慢性関節リウマチ患者を対象に MMF 2.0g を食後に経

口投与したところ、絶食時投与に比べてMPAのCmaxがやや低下したが、AUC₀₋₂₄は変わらずMMFの吸収量は食事により影響されないことが報告されている（海外；下表）。

パラメータ	絶食時	食後
AUC ₀₋₁₂ (mg・h/mL)	61.5 (21.8)	60.6 (21.3)
AUC ₀₋₂₄ (mg・h/mL)	79.9 (23.0)	77.5 (20.9)
Cmax (mg/mL)	23.8 (11.6)	18.0 (4.86)
Tmax (h)	1.1 (0.5)	1.7 (0.7)

日本人の腎移植患者にMMFを反復経口投与した際の血漿中MPA及びMPAGの1, 2及び3週目における薬物動態パラメータ並びに承認時の海外比較データを右表に示した。

承認時データでは日本人の3週目の薬物動態パラメータが海外での反復投与20日目でのパラメータと比較され、MPAのCmax, AUC₀₋₁₂で日本人の1.0g分2がそれぞれ12.6±5.2µg/mL, 48.8±16.4µg・h/mLに対して海外データはそれぞれ8.4±3.9µg/mL, 33.6±12.4µg・h/mL。投与量1.5分2において日本人のCmax, AUC₀₋₁₂がそれぞれ11.8±2.7µg/mL, 57.8±21.3µg・h/mLであるのに対して海外のそれらはそれぞれ16.5±10.6µg/mL, 45.0±21.1µg・h/mLとほぼ同様であったことから、MMFの薬物動態に人種差のないことが示されている。

MPAの血中濃度推移には投与後6～12時間に血中濃度の再上昇が認められる

が、胆汁中に分泌されたMPAGの一部がβグルクロニダーゼによりMPAに変換され、再び吸収されて腸管循環を受けることが知られている。

分布：

健康人12例にMMFを経口または静脈内投与した場合のMPAの分布容積は約4L/kgと報告されている。*in vitro*におけるヒト血漿蛋白への結合率はMMF97～98%及びMPA約83%であり、その大部分は血清アルブミンへの結合である。

用量	AUC ₀₋₁₂ (mg・h/mL)			海外データ比較
(2分割)	Week1	Week2	Week3	day20
0.5g	13.4 ±6.98	27.3 ±17.4	18.4 ±3.16	23.4 ±17.3
1.0g	31.3 ±12.7	49.2 ±26.7	48.8 ±16.4*	33.6 ±12.4
1.5g	54.5 ±33.5	67 ±40.5	57.8 ±21.3*	45 ±21.1
2.0g	71.8 ±35.4	96.6 ±25.7	80.6 ±16.7	
用量	Cmax (mg/mL)			海外データ比較
(2分割)	Week1	Week2	Week3	day20
0.5g	3.6 ±2.4	5.7 ±3.6	4.7 ±2.4	5.9 ±2.4
1.0g	10.1 ±6.3	10.5 ±4.8	12.6 ±5.2*	8.4 ±3.9
1.5g	13.2 ±11.2	18.7 ±12.7	11.8 ±2.7*	16.5 ±10.6
2.0g	14.6 ±11.3	19.5 ±7.2	19.3 ±5.2	
用量	Cmin (mg/mL)			海外データ比較
(2分割)	Week1	Week2	Week3	day20
0.5g	0.79 ±0.75	2.01 ±1.67	0.56 ±0.23	0.4 ±0.4
1.0g	1.18 ±0.48	2.74 ±2.41	1.95 ±0.99	1.5 ±0.9
1.5g	2.76 ±2.66	1.86 ±1.50	1.99 ±2.01	1.1 ±0.6
2.0g	3.39 ±2.27	3.68 ±2.50	2.61 ±0.91	
用量	Tmax (h)			海外データ比較
(2分割)	Week1	Week2	Week3	day20
0.5g	-	-	-	0.9 ±0.65
1.0g	-	-	-	1.5 ±1.41
1.5g	-	-	-	1.2 ±0.57

代謝：

MMFが吸収された後のMPAへの加水分解活性は人において肝臓で最も高く、次いで消化管粘膜、腎臓及び肺で高く血漿で低いことが報告されている。その他のMMFの代謝物にはMPAG、アシルMPAG、1-ヒドロキシMMF等が知られている。

排泄：

放射活性の測定によれば、総投与量の93%が尿中に排泄され、6%が糞便中に排泄されている。腎機能正常及び低下患者にMMF 1.0 gを単回経口投与したところ、GFRの低下が顕著（25 mL/min/1.73 m²以下）な患者においてもMPAのAUCに有意な増加は認められていないが、尿中主代謝物であるMPAGの血漿中AUCは顕著に増加したことが報告されている。

移植後の薬物動態推移：

腎移植後におけるMPAの薬物動態は移植後早期から継時的に変化することが報告されている。Bunchman³⁾らによる小児における腎移植後の薬物動態のデータを下表に示した。

移植後7日、3ヶ月、9ヶ月目の空腹時服用で、0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12時間後に採血が行われている。薬物動態パラメータは600mg/m²で投与された値に補正されている。9ヶ月後のC_{max}については、年齢層での相違が認められているが、T_{max}, AUC₀₋₁₂に有意差はない。成人同様、移植後経過日数に伴う薬物動態の変化が観察され、移植後早期のC_{max}, AUC₀₋₁₂は低く、その後次第に上昇する傾向が見られる。しかし、2年を超える長期に渡る成人データではMPAの血中濃度は低下することが報告されている⁴⁾。

C-2. MPAの血中濃度測定方法

ホモジュニアスEIA法（Enzyme multiplied immunoassay technique；EMIT[®]法、デイドベールリング）

C-3. MPA投与剤型の検討

本邦で市販されているMMFは商品名セルセプト[®]カプセルのみで、1カプセル中にMMF250mgを含有する硬カプセル剤であり「医療用医薬品

Time after transplantatio	Age group	n	Tmax (h)	Adjusted Cmax (μg/mL)	Adjusted AUC0-12 (μg·h/mL)
Day 7	<6 years	17	1.63±2.85	13.2±7.16	27.4±9.54 (22.8-31.9)
	6 to <12 years	16	0.940±0.546	13.1±6.30	33.2±12.1 (27.3-39.2)
	12 to 18 years	21	1.16±0.830	11.7±10.7	26.3±9.14 (22.3-30.3) ^a
	<i>P value</i>		NS	NS	NS
Month 3	<2 years	6	3.03±4.70	10.3±5.80	22.5±6.68 (17.2-27.8)
	<6 years	15	0.989±0.511	22.7±10.1	49.7±18.2
	6 to <12 years	14 ^b	1.21±0.532	27.8±14.3	61.9±19.6
	12 to 18 years	17	0.978±0.484	17.9±9.57	53.6±20.2 ^c
<i>P value</i>		NS	NS	NS	
Month 9	<2 years	4	0.725±0.276	23.8±13.4	47.4±14.7
	<6 years	12	0.869±0.479	30.4±9.16	60.9±10.7
	6 to <12 years	11	1.12±0.462	29.2±12.6	66.8±21.2
	12 to 18 years	14	1.07±0.518	18.1±7.29	56.7±14.0
<i>P value</i>		NS	0.004	NS	
	<2 years	4	0.604±0.208	25.6±4.25	55.8±11.6

^a n=20, ^c n=16

^b Data for one patient were unavailable because of a sampling error