

図5. 小児腎移植後の年代別生存率（献腎）

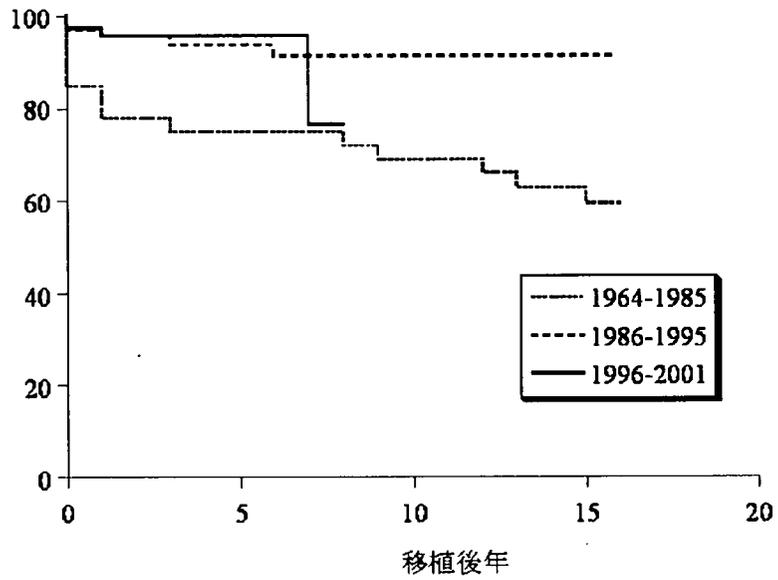


図6. 1次腎移植患者における年代別移植腎生着率

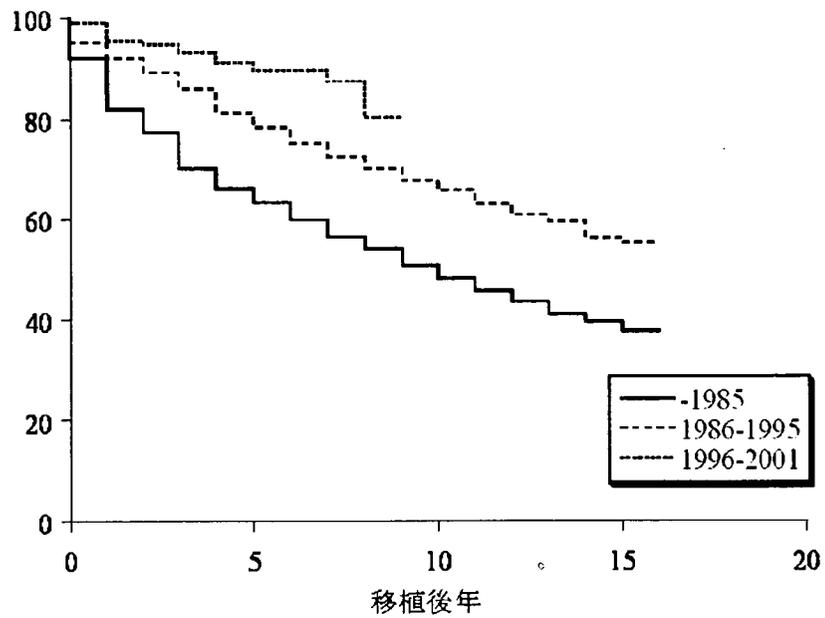


図7. 小児腎移植後の年代別移植腎生着率（生体腎）

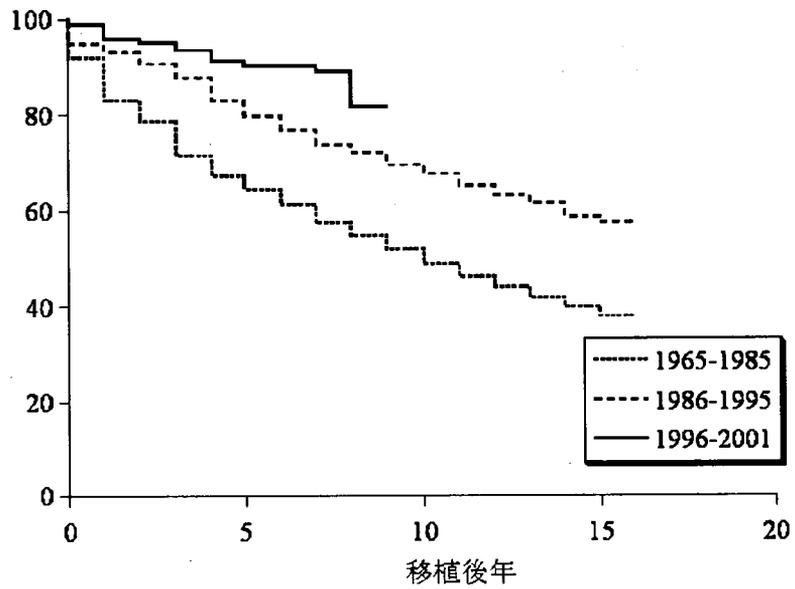


図8. 小児腎移植後の年代別移植腎生着率（献腎）

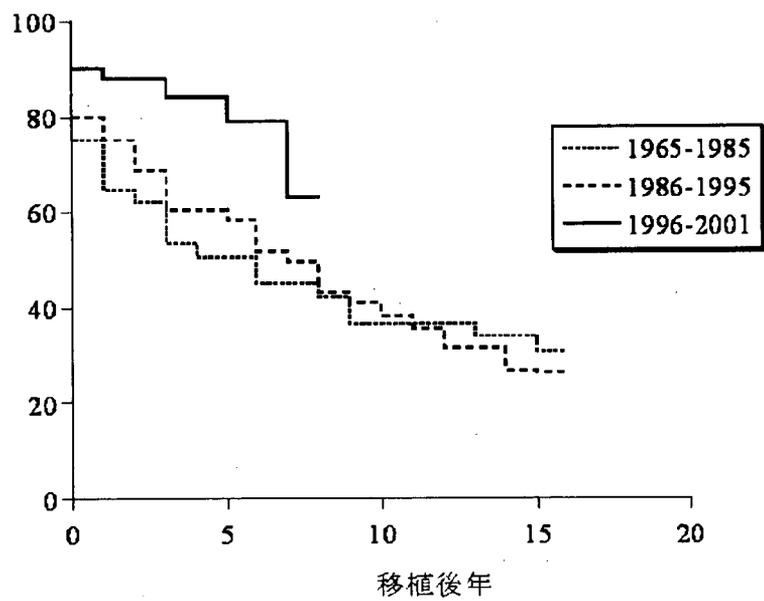


表1. 小児腎移植後の移植腎機能廃絶理由

	1964-1985		1986-1995		1996-2001		合計
急性拒絶反応	16	8.9%	15	7.4%	6	17.1%	37
慢性拒絶反応	123	68.7%	138	68.0%	10	28.6%	271
拒絶反応に感染症、多臓器不全などが合併	4	2.2%	6	3.0%	1	2.9%	11
Primary nonfunction	3	1.7%	5	2.5%	1	2.9%	9
原疾患の再発によるもの	5	2.8%	19	9.4%	5	14.3%	29
医学的理由による免疫抑制剤の中止	0	0.0%	1	0.5%	2	5.7%	3
患者自身による免疫抑制剤の中止	5	2.8%	7	3.4%	3	8.6%	15
技術的問題	0	0.0%	1	0.5%	0	0.0%	1
薬剤性腎障害	0	0.0%	0	0.0%	2	5.7%	2
その他	23	12.8%	11	5.4%	5	14.3%	39
合計	179		203		35		417

※「廃絶」520例のうち、廃絶理由の記載があるものは417例

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究)
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)

ミコフェノール酸モフェチル投与下における小児腎移植患者のサイトメガロウイルス感染
に関する検討

分担研究者 服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科 教授

【研究要旨】

近年、腎移植領域で Mycophenolate mofetil(MMF)が臨床応用され、拒絶反応抑制に対する有効性が示されている。しかし一方では、MMF 使用にてサイトメガロウイルス (CMV) 感染のリスクが高まる危険性が危惧される。とくに小児腎移植では、CMV 抗体陽性ドナー [D(+)] から抗体陰性レシピエント [R(-)] への腎移植が多いため、腎移植後の CMV 感染は重大な問題である。そこで本研究では、MMF を用いた小児腎移植における CMV 感染の実態を明らかにする目的で、小児腎移植患者 28 例を対象として CMV 感染状況について検討した。ガンシクロビル(GCV)の予防投与は行わず、CMV-アンチゲネミア法 (CMV-AG) の注意深いモニターを行いながら、適宜、GCV の preemptive 治療を行った。その際、術前のドナーとレシピエントの CMV 抗体保有状況を考慮して対応し、レシピエントが初感染 [R(-)] の場合は、CMV-AG が陽性になった時点で直ちに MMF は中止して GCV による治療を開始、一方、CMV 再燃 [R(+)] の場合には、CMV-AG が陽性になった時点で MMF は減量したうえで注意深く経過観察し、そして CMV-AG が減少しなければ MMF の中止と GCV による preemptive 治療を開始した。その結果、CMV 感染症が重篤化した症例は見られず、また、MMF の減量や中止に伴う明らかな拒絶反応の誘発も認められなかった。MMF を用いた小児腎移植例の CMV 感染に関しては、術前のドナーとレシピエントの CMV 抗体保有状況の把握、術後の CMV-AG を用いた CMV 感染の注意深いモニター、そして CMV-AG が陽性になった場合の MMF 投与量の調整と GCV による preemptive 治療が、重篤な CMV 感染症を引き起こさない点から重要と考えられた。

【研究目的】

腎移植後のサイトメガロウイルス(以下、CMV)感染症は生命予後や移植腎機能予後に影響する重大な感染症であるが、CMV-アンチゲネミア法(以下、CMV-AG)などの診断法の進歩とより有効な抗ウイルス薬の臨床導入により致命的となるような症例は減少した。しかし小児では、CMV抗体陽性ドナー〔D(+)]から抗体陰性レシピエント〔R(-)]への腎移植が多いため、現在もなお注意すべきウイルス感染症のひとつである。今回、Mycophenolate mofetil(以下、MMF)を用いた小児腎移植におけるCMV感染の実態を明らかにする目的で、小児腎移植患者28例を対象としてCMV感染状況について検討した。

【研究方法】

2004年1月より2006年12月までの3年間に生体腎移植を行った40例のうち、ドナーとレシピエントの術前CMV抗体保有状況が明らかで、また移植後半年以上にわたりCMV感染状況が追跡できた28例を対象とした。ドナーとレシピエントの術前CMV抗体保有状況によるグループ分類をしたうえで、CMV-AG(C10/11)の推移、発症の有無、CMV抗体出現までの期間、そして治療と予後などについて検討した。

【研究結果】

1) 患者背景

レシピエントの年齢は平均13.7歳(3.4~18.9歳)、男女比は17:11、原疾患は先天性腎尿路奇形が18例、巣状分節性糸球体硬化症(以下、FSGS)が3例、慢性糸球体腎炎2例、溶血性尿毒症症候群、ANCA関連腎炎、遺伝性腎炎、ADPKD、不明が各1例であった。ABO血液型適合性は、適合24例、不一致1例、不適合3例であった。初期免疫抑制薬は、MMF+メチルプレドニゾロン+サイクロスポリンまたはタクロリムス+バンシリキシ

マブでおこない、術前血漿交換療法は6例〔FSGSが3例、ABO血液型不適合3例(FSGS1例を含む)、抗ドナーHLA抗体陽性1例〕で実施した。腎移植前のCMV IgG抗体保有率はドナーが82%、レシピエントが50%であった。

2) CMV抗体保有状況によるグループ分類

CMV抗体保有状況により4グループに分類した。(D+/R-)はCMV抗体陽性ドナー〔D(+)]から抗体陰性レシピエント〔R(-)]への腎移植で10例(36%)、(D-/R-)はD(-)からR(-)、(D+/R+)はD(+)]からR(+)、(D-/R+)はD(-)からR(+)]への腎移植で、それぞれ4例、13例、1例であった。

3) CMV-AG陽性例への対応

全例においてガンシクロビル(以下、GCV)の予防投与は行わず、腎移植後は週1回の頻度でCMV-AGを測定した。CMV抗体陰性レシピエントR(-)で術後CMV-AGが陽性になった場合は、MMFを中止したうえで、GCVの投与(5mg/kg/回、1日2回投与)を開始した。CMV IgM抗体出現後はGCVの投与頻度を徐々に減らし、そしてCMV IgG抗体出現を確認したうえで、MMFを再開し、その後CMV-AGの推移をみてGCVを中止した。またCMV抗体陽性レシピエントR(+)]で術後CMV-AGが陽性になった場合には、MMFを減量したうえで、CMV-AGの推移を週に2回ほどの頻度に増やして注意深く観察し、CMV-AGが増加する場合には、MMFを中止してGCVの投与を行った。

4) CMV感染症の発症、症状、そして治療経過(表)

CMV-AGが陽性となった症例の詳細を表に示した。

(D+/R-)グループでは、10例中7例でCMV-AGが陽性となり、うち2例でそれぞれ移植後57日、31日に、軽度の肝障害と38℃の発熱を認めた。CMV-AGの出現は移植後31~57日(中央値32.5日)で、CMV-AGの最高値は3~97(中央値73)であった。CMV IgM抗体とIgG抗体は、いずれも

CMV-AG出現後7~46日(中央値12日)で陽性となった。GCVの投与期間は14~49日間(中央値17日間)であった。

(D+/R+)グループでは、13例中1例でCMV-AGが陽性となり、MMF中止後もCMV-AG陽性が持続したため、14日間のGCVによる治療を要した。なお本症例は、原疾患(FSGS)に対する血漿交換療法を術前に実施していた。

全例でCMV感染による重篤な臓器傷害は認めず、GCVの副作用もみられなかった。

また、MMFの減量や中止に伴う明らかな拒絶反応の誘発はなく、平均2.2±0.9年の観察期間中、移植腎機能は良好に保たれた。

なお、(D-/R-)グループ、(D-/R+)グループにおいてCMV-AG陽性となった症例はなかった。

表

< D+/R->									
No.	年齢	原疾患	AG 出現日	AG max	抗体陽転日 lgM lgG		GCV 投与期間	症状	症状 出現日
213	10	HUS	30	18	46	46	49	なし	
217	16	ANCA 関連腎炎	57	92	7	7	15	肝障害	57
220	6	低形成腎	45	73	11	11	14	なし	
224	9	先天性 水腎症	30	97	12	12	18	なし	
235	7	低形成腎	31	74	10	10	16	発熱 肝障害	31
236	13	MCCK	31	8	13	17	17	なし	
247	4	低形成腎	34	3	22	42	42	なし	
中央値	10.0	-	32.5	73	12	12	17	-	
< D+/R+>									
239	17	FSGS	49	14	-	-	14	なし	

【考察】

近年、腎移植領域においてMMFが臨床応用され、拒絶反応抑制に対する有効性が示されている。しかし一方では、MMF使用がCMV感染などのリスクを高める危険性が危惧される。そこで本研究では、MMFを用いた小児腎移植におけるCMV感染の実態を明らかにする目的で、小児腎移植患者28例を対象としてCMV感染状況について検討した。

当科では、GCVの予防投与は行わず、CMV-AGの注意深いモニターに基づくGCVのpreemptive

治療を行っているが、その際、術前のドナーとレシピエントのCMV抗体保有状況を考慮して対応している。すなわち、レシピエントが初感染〔R(-)〕の場合は、CMV-AGが陽性になった時点で直ちにMMFは中止してGCVによる治療を開始、一方、CMV recurrent infection〔R(+)]の場合には、CMV-AGが陽性になった時点でMMFは減量したうえで注意深く経過観察し、そしてCMV-AGが減少しなければMMFの中止とGCVによる治療を開始している。今回の検討では、上記のような注意深いモニター、MMF投与量の調整、そしてGCVによるpreemptive治療により、CMV感染症が重篤化した症例は見られなかった。また、MMFの減量や中止に伴う明らかな拒絶反応の誘発も認められなかった。

【結論】

MMFを用いた小児腎移植例のCMV感染に関しては、術前のドナーとレシピエントのCMV抗体保有状況の把握、術後のCMV-AGを用いたC注意深いモニター、そしてCMV-AGが陽性になった場合のMMF投与量の調整とGCVによるpreemptive治療が、重篤なCMV感染症を引き起こさない点から重要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 服部元史: 小児慢性腎臓病に対する食事療法. 腎と透析 63: 825-830, 2007
- 2) 服部元史: 小児の腎臓病. からだの科学 255: 90-94, 2007
- 3) 服部元史: 小児慢性腎不全患者の成長. 今日の移植 20: 341-348, 2007
- 4) 服部元史: 小児慢性腎不全診療の現状と課題. 腎と透析 62: 1019-1024, 2007
- 5) 服部元史: Preemptive renal transplantation (先行的腎移植). 小児内

- 科 39:916-918, 2007
- 6) 服部元史: 小児慢性腎不全診療の今とこれから. 臨床透析 23:5-6, 2007
 - 7) 服部元史: 小児患者に対する透析. 血液浄化療法ハンドブック (透析療法合同専門委員会 企画・編集), p177-195, 共同医書出版社, 2007
 - 8) 服部元史: 小児患者. (社)日本透析医学会専門医試験問題解説集 (日本透析医学会専門医制度委員会編), p304-311, 医学図書出版株式会社, 2007
 - 9) 服部元史: 小児腎不全. 腎不全治療マニュアル (腎不全予防医学調査研究委員会編), p220-226, 日本透析医会, 2007
 - 10) 服部元史: 小児の慢性透析導入の特徴とその対策は? EBM透析療法 (深川雅史、秋澤忠男編集), p50-53, 中外医学社, 2007
 - 11) 服部元史、小松康宏: 小児腎性貧血治療ガイドラインの現状. 透析療法ネクストVI慢性透析療法とガイドライン (秋葉隆、秋澤忠男編集), p49-56, 医学図書出版, 2007
 - 12) Suzuki T, Ikezumi Y, Okubo S, Uchiyama M, Takahashi K, Shiraga H, Hattori M: Epstein-Barr virus DNA load and seroconversion in pediatric renal transplantation with tacrolimus immunosuppression. Pediatric Transplantation 11:749-754, 2007
 - 13) Yamamoto I, Horita S, Takahashi T, Tanabe K, Fuchinoue S, teraoka S, Hattori M, Yamaguchi Y: Glomerular Expression of Plasmalemmal Vesicle-Associated Protein-1 in Patients with Transplant Glomerulopathy. American Journal of Transplantation 7:1954-1960, 2007
 - 14) 三浦健一郎、金井孝裕、久野正貴、古江健樹、宮村正和、近本裕子、秋岡祐子、宮川三平、甲能深雪、服部元史: 食道静脈瘤を呈した常染色体劣性多発性嚢胞腎の1女兒例に対する先行的生体腎移植. 日本小児科学会雑誌 111:1181-1185, 2007
 - 15) 中尾俊之、佐中孜、椿原美治、服部元史、本田雅敬、水入苑生、渡邊有三、金澤良枝、菅野丈夫: 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2007年版. 日本腎臓学会誌 49:871-878, 2007
 - 16) 宍戸清一郎、相川厚、大島伸一、高橋公太、長谷川昭、服部元史、吉村了男: 本邦における小児腎移植の現況と長期成績 移植 42:347-353, 2007
 - 17) 近本裕子、秋岡祐子、服部元史、高橋和浩: 障害をもった児における腹膜透析療法の問題点. 小児PD研究会雑誌 19:36-37, 2007
 - 18) 太田敏之、坂野堯、高橋公太、服部元史、古江健樹、本山治、長谷川昭、柳原俊雄、和田尚弘、後藤芳充、宍戸清一郎、仲里仁史: 知的障害児の腎移植を中心とした腎不全医療の成績—多施設共同研究の結果から—小児PD研究会雑誌 19:38-40, 2007
- ## 2. 学会発表
- 1) 服部元史: 小児腎移植の術前・術後管理—特に感染症を中心に—. 第12回静岡県腎移植研究会 特別講演、静岡、2007
 - 2) 服部元史: 腎移植後再発から見たFSGSの病態と治療. 第17回北海道小児腎臓研究会 特別講演、北海道、2007
 - 3) 服部元史: 慢性腎臓病 (CKD) と食事療法. 第17回近畿輸液・栄養研究会 特別講演、大阪、2007
 - 4) 服部元史: 症例から学んだ小児腎移植. 第9回関西小児腎不全・移植研究会 特別講演、大阪、2007
 - 5) 服部元史: 小児慢性腎不全診療—最近の動向

- 第52回東北腎泌尿器疾患研究会 特別講演、福島、2007

- 6) 服部元史: 移植後再発自己免疫性腎炎.
Renal Transplantation Forum 2007 自己免疫疾患、東京、2007
- 7) 服部元史: 腎移植後再発の有無からみた小児原発性FSGSの臨床像とその病態. 第42回新潟腎臓懇話会 特別講演、新潟、2007

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究)
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)

タクロリムス (TAC) 併用腎移植患者における
ミコフェノール酸 (MPA) の血中濃度変動要因解析

分担研究者 森田 研 北海道大学病院 泌尿器科 助教
武隈 洋 北海道大学大学院薬学研究院

研究要旨

小児腎移植における移植後定点でのミコフェノール酸 (MPA) 採血による MPA-Area under the curve (AUC) についての平成 17 年度の研究結果では、MPA 血中濃度のパターンは小児と成人との比較で差を認めず、MPA-AUC と MMF 投与量は相関を認めなかった。MPA-AUC は腎移植後に感染症や副作用を認めた症例では高値であった。平成 18 年度の研究結果では、さらに投与量と効果および有害事象の関係を検討したところ、感染症を発症した症例の腎移植後 14 日目の MPA 投与量が高く、移植後 1 週間前後の早期の MPA 濃度測定による投与量設定の必要性が示唆された。

今回、これまでの MPA-AUC プロファイルを用いて、個体内、個人間変動の要因となると考えられる項目 (年齢・体格・血清アルブミン値・腎機能・併用薬剤) について検討を行った。まず投与量あたりの MPA-AUC の度数分布を検討した結果、その幅は広くばらつくことが示された。

MPA-AUC の変動に影響する要因の分析では、年齢・血清アルブミン値・血清クレアチニン値・24 時間 CCr 換算値・TAC 濃度・術後週数・ヘマトクリット値・ステロイド併用の有無が有意な MPA-AUC 変動要因として示された。また、これらの項目は一日投与量 1000mg、1500mg の群での検討では MPA-AUC に影響する要因が別個に抽出されることが判明した。

小児腎移植後における TAC 併用下の適正な MMF 投与量を設定するためには、特に体格や投与量、代謝、腎機能が異なる低体重児においてこの変動要因が強く影響すると考えられ、個体間・個体内格差に影響する臨床的要因のデータを蓄積し、検討することが望ましいと考えられた。

A. 研究目的

平成 18 年度までの本研究により、ミコフェノール酸 (MPA) の血中濃度の変動パターンは小児

と成人では同様であり、MPA の Area under the curve (AUC) とトラフレベルには相関を認めないことが示された。また小児においても成人と同様に mycophenolate mofetil (MMF) の投与量と

AUC には相関を認めず、腎移植後に感染症や MMF の副作用を認めた症例では MPA-AUC は高値であった。また、MPA-AUC を測定する際の採血ポイントは、9 点を用いて算出した結果と、0, 1, 3, 6 時間の 4 点採血により換算した結果が良好な相関を示したため、4 点の必要最小限の測定で予測 AUC を算出することが可能であることが示された。しかし、単位投与量あたりの AUC の度数分布のばらつきが依然として認められ、個体間・個体内格差の問題が各個人の背景、検査値や腎機能、併用薬剤、移植後経過期間などの要因によって影響されるという事実が指摘されている。

よって、この研究に引き続き、これまでに蓄積されたデータをもとに、MPA の血中濃度の変動要因を解析することにより個別投与量の設定を確率することを目的として平成 19 年度に継続した研究結果をまとめた。

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 15 才以上の成人例を対象とした。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 65 例 (男性 38、女性 27)。年齢は 15-67 才 (中央値 40 才)。

患者背景

患者人数(人)	65
AUCプロファイル	200
年齢(歳)	40(15~67)
性別(男/女)	38/27
体重(kg)	57(38.3~93.0)
体表面積(m ²)	1.64(1.26~2.08)
S-Alb(g/dL)	4.3(2.9~5.4)
S-Cr(mg/dL)	1.3(0.6~8.3)
CCR(mL/min)	55.6(6.5~130.5)
WBC()	6200(2000~17,000)
Ht(%)	32.9(20.6~48.4)
ステロイド(有/無)	141/59
術後経過週数(週)	4(1~604)
糖尿病罹患(有/無)	7/58

中央値(範囲)

MMF の投与量は移植後から 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した。AUC 測定はのべ 200 プロフ

ファイルを実行した。MPA-AUC 0-12 値が 30-45 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 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 日目に投与した。TAC は移植後 0.2mg/kg/day で開始し、目標 AUC を移植後 1 ヶ月まで 120-150ng \cdot hr/ml に設定した。MPA-AUC は、内服後 0, 1, 3, 6 時間目に測定した限定 4 点により、回帰式を用いて MPA-AUC 予測値を算出した。MPA の測定は HPLC 法で北海道大学病院薬剤部にて行った。また、クレアチニンクリアランス (CCr) は実測値が得られていない場合は Cockcroft&Gault の式により算出した。

以上の対象において、以下の検討を行った。

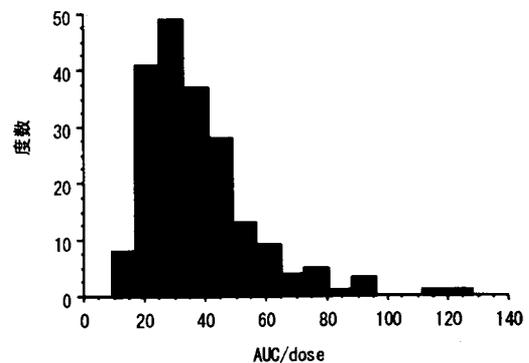
- (1) 単位投与量あたりの MPA-AUC の度数分布
- (2) MPA-AUC の個体間格差に影響する要因 (年齢・ヘマトクリット値・血清アルブミン値・腎機能・併用薬剤など) の単変量/多変量解析
- (3) 一定投与量における MPA-AUC の変動要因についての多変量解析

C. 研究結果

- (1) 単位投与量あたりの MPA-AUC の度数分布

AUC 測定を行った 200 のプロファイルを元に、MPA-AUC を一日投与量 (g) で除した値について検討した結果、単位投与量あたりの MPA-AUC は幅広く分布することが判明した。

単位投与量あたり AUC₀₋₁₂ の度数分布 (n=200)



AUC/投与量=30 で最も頻度が高くなったが、最小値=9 から最大値=128 まで非常に広範囲に分布しており、MPA-AUC の個体間変動が投与量に関わらず大きいことを表している。

(2) MPA-AUC の個体間格差に影響する要因 (年齢・ヘマトクリット値・血清アルブミン値・腎機能・併用薬剤など) の単変量/多変量解析

MPA-AUC の個体間変動の要因と考えられる因子をまず単変量で分散分析により解析した。

MPAのAUC変動要因の単変量解析結果

変動要因	標準回帰係数(相関係数)	危険率(P値)
性別(男/女)	—	0.0288
年齢(歳)	-0.340	<0.0001
体重(kg)	-0.192	0.0064
体表面積(m ²)	-0.203	0.0039
S-Alb(g/dL)	0.375	<0.0001
S-Cr(mg/dL)	0.090	0.2065
CCR(mL/min)	-0.176	0.0127
WBC(×10 ³)	-0.003	0.9688
Ht(%)	-0.054	0.4448
ステロイド(有/無)	—	0.1621
Tact TM 濃度	-0.274	<0.0001
TacAUC	-0.160	0.0237
術後経過週数(週)	0.159	0.0246
術後経過年数(年)	0.118	0.0947
糖尿病罹患(有/無)	—	0.9932

有意となった項目は、性別、年齢や体格の指標、血清アルブミン値、腎機能、併用薬であるタクロリムスの血中濃度、術後経過週数であった。

次に、これらの相互作用を考慮し、共分散分析により最も影響のある組み合わせを抽出し、その要因を多変量解析した。

MPAのAUC変動要因の多変量解析結果

変動要因	標準回帰係数	危険率(P値)
A: 年齢(歳)	-0.316	<0.0001
B: S-Alb(g/dL)	0.334	<0.0001
C: CCR(mL/min)	-0.287	<0.0001
D: Ht(%)	-0.152	0.0298
E: Tact TM 濃度	-0.113	0.0826
F: 術後経過週数(週)	1.923	<0.0001
G: 術後経過年数(年)	-1.790	<0.0001

重回帰式

$$AUC = -0.456 \times A + 13.3 \times B - 0.249 \times C - 0.480 \times D - 0.766 \times E + 0.341 \times F - 17.2 \times G + 30.8$$

相関係数 = 0.632, 危険率 < 0.0001

単変量解析にて抽出された性別や体格に関連

するパラメーターは有意とはならず、年齢、血清アルブミン値、クレアチニンクリアランスが抽出された。その他、Ht 値と術後経過期間が抽出された。術後経過週数の回帰係数が+で、術後経過年数の係数がマイナスとなった背景には、年数は1年未満の場合はゼロとなり、移植後1年目を境としてMPA-AUCの下降傾向があることが示された。回帰分析により得られた重回帰式の相関係数は0.632であった。

(3) 一定投与量におけるMPA-AUCの変動要因についての多変量解析

次に、MMFの投与量群別に解析を行った。一日投与量として500、1000、1500、2000mgに分類し、例数の少ない500mg群と2000mg群を除く1000mg群と1500mg群を対象とし解析を行った。

1000mg投与群では、血清アルブミン値が最も大きい影響を示したが、新たにステロイド使用の有無が抽出された。ここでも術後経過週数と年数の影響は逆になることが示された。回帰分析により得られた重回帰式の相関係数は0.688であった。

1000 mg 投与群のMPAのAUC変動要因の多変量解析結果

変動要因	標準回帰係数	危険率(P値)
A: 年齢(歳)	-0.129	0.0370
B: S-Alb(g/dL)	0.513	<0.0001
C: S-Cr(mg/dL)	0.319	0.0013
D: Ht(%)	-0.249	0.0217
E: TacAUC	0.219	0.0235
F: 術後経過週数(週)	1.345	0.0416
G: 術後経過年数(年)	-1.139	0.0828
H: ステロイド(有)	-0.201	0.0256

N = 81

重回帰式

$$AUC = -0.250 \times A + 19.6 \times B + 6.253 \times C - 0.789 \times D - 0.089 \times E + 0.223 \times F - 10.1 \times G - 7.45 \times H + 30.8$$

相関係数 = 0.688, 危険率 < 0.0001

一方、1500mg投与群では、タクロリムス濃度の項目が抽出されず、血清アルブミン値よりも年齢の影響が最も強いという結果であった。回帰係数により得られた重回帰式の相関係数は0.688であった。

1500 mg 投与群のMPAのAUC変動要因の多変量解析結果

変動要因	標準回帰係数	危険率(P値)
A: 年齢(歳)	-0.407	0.0001
B: S-Alb(g/dL)	0.330	0.0010
C: CCR(mL/min)	-0.262	0.0152
D: 術後経過週数(週)	1.889	0.0297
E: 術後経過年数(年)	-1.973	0.0230

N=82

重回帰式

$$\text{AUC} = -0.512 \times \text{A} + 10.7 \times \text{B} - 0.176 \times \text{C} + 0.302 \times \text{D} - 17.5 \times \text{E} + 31.7$$

相関係数 = 0.588, 危険率 < 0.0001

これらの結果より、投与量によってMPA-AUCの変動要因が異なる可能性が示唆された。

D. 考察

MMFの代謝産物であるMPAは個体間で腸管粘膜における代謝が異なり、その後も腸管循環と胆道への排泄などを介して吸収・排泄されるため、併用他剤の影響を受けやすいと考えられる。また、蛋白結合の度合いや排泄に関与する腎機能の差異、体内での蓄積部位や代謝酵素の活性の差異なども個体間、個体内の格差の原因となっていると思われる。最近ではMPA代謝酵素の遺伝子多型による個人差を検討した報告が示されている。

検討(1)で認められた単位投与量あたりのAUCの度数分布のばらつきは、MPA濃度が投与量に単純比例しないことを示している。MMFが臨床応用された2000年以降、依然として認められる個体間の問題が各個人の背景、検査値や腎機能、併用薬剤などの要因によって影響されるという事実^{1,2)}が示されており、また個体内格差についても、移植後経過期間などにより影響を受けるとの報告がある³⁾。

今回の検討では概ねこれまで報告されてきたこれらの変動要因に一致する結果となったが、我々の施設において併用したカルシニューリン阻害剤は全例タクロリムスであったことと関連して、多

変量解析の結果、ヘマトクリット値とタクロリムス濃度がMPA-AUCを減少させるという結果であった。一般的に、シクロスポリンはMMFとの併用により、胆道排泄の抑制によってMPA濃度を減少させることが知られており、今後の検討によってMPA濃度へのタクロリムスの影響を行う必要があると考えられる。小児においては、成人と大きく異なる体格の差や、代謝の差異、投与量の差異がより強く影響するものと想像される。今回の検討で、一日投与量群別の比較でMPA-AUCの変動要因が異なって抽出されたことは、小児においてもMMF投与量決定のための薬物濃度測定による症例の個別化デザインが必要であることを示している。小児におけるMPA-AUC測定による投与量設定と、その変動要因となる臨床データの積み重ねが必要であることが確認された。

E. 結論

小児腎移植後におけるTAC併用下の適正なMMF投与量を設定するためには、今回認められた個体間格差に影響すると考えられる臨床的パラメーターのうち、特に低体重児において影響が強いと考えられる項目(体格の指標や腎機能、血清アルブミン値など)。また、腎移植後1-3週の早期のTherapeutic Drug Monitoringを行いMPA-AUCによる投与量設定が重要である。今後多施設検討によって、個体間・個体内格差に影響する要因(患者要因・検査値・併用薬剤など)のデータを蓄積し、個別化が可能となるような方向性が望ましいと考えられた。また、MPA有する免疫抑制機序の解明に伴い、MMF投与による体内活性物質の濃度測定により投与量を検討することだけでなく、作用点における酵素活性の抑制効果を直接測定するような方向での検討も必要ではないかと考えられる。

参考文献

- 1) van Hest RM, Mathot RA, Pescovitz MD, Gordon R, Mamelok RD, van Gelder T. Explaining variability in mycophenolic acid exposure to optimize mycophenolate mofetil dosing: a population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Mar;17(3):871-880.
- 2) van Hest RM, van Gelder T, Bouw R, Goggin T, Gordon R, Mamelok RD, Mathot RA. Time-dependent clearance of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Jun;63(6):741-752.
- 3) van Hest RM, Mathot RA, Vulto AG, Ijzermans JN, van Gelder T. Within-patient variability of mycophenolic acid exposure: therapeutic drug monitoring from a clinical point of view. *Ther Drug Monit.* 2006 Feb;28(1):31-34.

F. 研究発表

1. 論文発表

堀田記世彦、森田研、下田直彦、石見大基、野々村克也. 長期の免疫抑制により可能となった高抗体価血液型不適合生体腎移植. *腎移植・血管外科* 19:72-76, 2007

2. 学会発表

武隈洋、寺岡栄美、山崎浩二郎、菅原満、伊関健、森田研、下田直彦、堀田記世彦、岩見大基、野々村克也、渡井至彦. タクロリムス(TAC)併用腎移植患者におけるミコフェノール酸(MPA)の血中濃度変動要因解析 第40回日本臨床腎移植学会 2007

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究)
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)

腎移植後 5 年で EB 関連肺平滑筋肉腫を発症した症例

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 両側ウィルム腫瘍、両腎摘出による腎不全、腹膜透析を経て、腎移植を施行した女児で、5 年を経過して肺平滑筋肉腫が発症した。稀ではあるが、EB ウイルスが関与していることより、移植に伴う悪性腫瘍の可能性が高いと考えられた。

A. 研究目的

移植後に悪性腫瘍の発生に注意することは周知の事実であるが、小児では悪性腫瘍の合併は少なく、小児領域では移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) が EB ウイルスとの関連で重要である。多くが悪性リンパ腫の報告であるが、今回肺平滑筋肉腫を発症した症例を経験した。臓器移植後、細胞性免疫抑制下に EB 関連平滑筋肉腫が発症することは以前より報告が散見され、小児～若年成人の臓器移植後 5 年以内に発症例が多いが、移植後かなりの期間を経て発症する症例もあり、小児腎移植後でも悪性腫瘍の発生について慎重にフォローする必要があると思われた。

B. 研究結果

【症例】9 歳 女児

〈主訴〉繰り返す肺炎

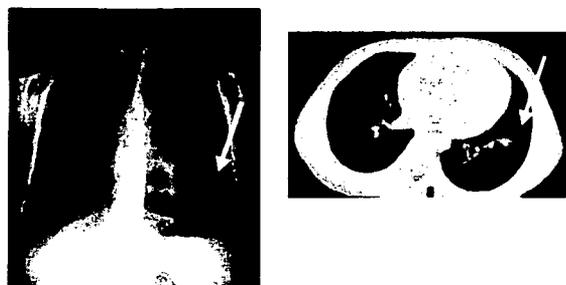
〈現病歴〉

両側 Wilms 腫瘍に対し、生後 9 カ月時に他院にて右腎摘出・化学療法を施行。1 歳時に左腎摘出術。血液透析を経て腹膜透析導入。2 歳より転居に伴い当院フォローとなり、3 歳 10 カ月時、当院にて母親をドナーとした生体腎移植を施行した。免疫抑制剤

はメチルプレドニゾロン、タクロリムス (TAC)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) の 3 剤。EB ウイルス感染はドナー既感染、患児未感染パターンであった。術後、腎機能はクレアチニン 0.5-0.6mg/dl で推移し、明らかな拒絶反応も見られなかった。ウィルム腫瘍の肺転移も考慮した定期的胸部レントゲンでも異常はみられなかった。

8 歳時、持続する咳に対し抗生剤治療が著効するもすぐに再燃する経過をとったが、胸部レントゲン、CT 等では異常所見を認めなかった。9 歳時、胸部レントゲンで右下肺野に coin lesion、CT では S8 と S6 に境界明瞭・辺縁平滑な腫瘤影を認め(図 1)、右下肺部分切除術を施行した。

図 1：胸部レントゲンおよび胸部 CT



摘出された腫瘍は、境界明瞭で周囲への浸潤のない剖面黄白色の腫瘍で、H E 染色では紡錘形の細胞が束状に増殖し核分裂像を認め、免疫染色で desmin、 α -SMA が染色されたため、平滑筋肉腫と診断した。EBER 染色では、腫瘍細胞ではほぼ 100%の核に染色され、EB 関連腫瘍と判断した (図 2)。

図 2 : 腫瘍組織の EBER 染色



TAC のトラフ値は、移植直 10-12ng/dl、その後は 5~8ng/dl で推移していた。MMF は 25mg/kg で開始し、その後体重増加とともに体重あたりの量は減少傾向であった。EBV-DNA は移植後早期に 740 コピーと増加したが、その後 100-500 コピー以下で推移。VCA-IgG は移植後 10 倍から移植後 1 年 40-80 倍、移植後 2 年で 1280 倍まで上昇、EBNA は現在に至るまで陰性で経過している。

腫瘍摘出後、MMF、TAC とも腎機能を見ながら徐々に減量しているが、現在のところ症状も改善し、腎機能悪化もみられていない。

C. 考察

肺平滑筋肉腫は原発性肺癌の約 1%を占め、若年層には比較的多い腫瘍である。男女比は 3 対 1 で、症状は繰り返す肺炎、しつこい咳嗽と非特異的である。各種腫瘍マーカーは陰性、喀痰細胞診も陽性率が低く、Ga シンチの陽性率は 33%と発見しにくい腫瘍といわれている。治療は外科的切除が first choice であり、化学療法・放射線療法等の効果は期待できず、5 年生存率は 60%程度である。

EB 関連平滑筋肉腫は細胞性免疫の抑制下に EBV 感染もしくは再活性化により発生するといわれ、要

因としては、ドナーEBV 既感染かつレシピエントの未感染、移植後早期に EBV-DNA 量が増加した症例、移植後に TAC の血中濃度が高値であった症例が挙げられる。移植臓器は肝移植が最も多く、腎移植、心移植後にも報告がある。腫瘍発生部位は、肝が最多であり、肺、脾臓の順である。治療は先に挙げた肺平滑筋肉腫と同様に外科的切除が第一選択であり、加えて抗ウイルス薬の投与、免疫抑制剤の変更や減量である。しかし、症例が少ないため決まった治療法はなく、完全切除できなかった症例は、治療にかかわらず予後不良である。

この症例では 2 箇所腫瘍を完全切除した。完全切除できた症例では、免疫抑制剤の減量・中止や抗ウイルス薬投与を行わないで経過を診ても再発を認めないという報告が散見されたが、この症例では同時に 2 個の腫瘍を認めており、孤発性のものより再発のリスクが高いと考え、免疫抑制剤を減量し、再発のスクリーニングとして HR-CT (high resolution CT) にてフォローしている。

研究発表

1. 論文発表

Takahashi S, Wada N, Murakami H, Funaki S, Inagaki T, Harada K, Nagata M : Triggers of relapse in steroid-dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 22:232-6, 2007

和田尚弘 : 地方病院で小児科医が始めた小児腎移植。日本小児腎不全学会雑誌 27 4-5, 2007

和田尚弘 : 静岡県立こども病院における小児腎臓内科医と外科医の連携。今日の移植 20, 53-54, 2007

2. 学会発表

和田尚弘 : シンポジウム、脳死臓器移植を進めるにはどうしたらよいか—腎臓移植の現状—第 110 回日本小児科学会学術集会 京都 2007

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究）
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 東京女子医科大学病院薬剤部副部長

研究要旨

MPAの薬物動態は大きな個体内変動、個体間変動を有し、またMPA血中濃度が急性拒絶反応に関連することが報告されているため、Therapeutic Drug Monitoring (TDM) を行いながらの投与が推奨されている^{1), 2), 3)}。

AUC₀₋₁₂の測定がTDMのパラメータとなっているが、FULL Samplingによる実測値からのAUC₀₋₁₂の算出は患者にとって大きな侵襲となる。少ない採血数の血中濃度から近似的にAUCを推定するリミテッドサンプリングストラテジー（小数点採血）の確立が望まれる。本研究では線型多重回帰分析によりMPAのAUC推定性を検討した。

対象は東京女子医科大学病院において腎移植後にMMFの投与を受けた小児患者 19 名を対象とし、レトロスペクティブに血中濃度測定の結果を調査した。対象患者 19 名中、4 名 7 事例はMMF服用直前及び1、2、4、6、8、12時間後に採血が行われていた。同一症例に関してはAUC測定時期が2ヶ月以上経過しており、投与量のプロファイルが異なることから、それぞれを解析対象とし、これらの7例を対象に検討を行った。7例の薬物動態はAUC₀₋₁₂: 44.7±14.0mg·hr/L (mean±S. D. 以下同様、Range: 24.7~57.1 mg·hr/L)、最高血中濃度 (C_{max}): 8.63±2.9mg/L、最低血中濃度 (C_{min}): 2.44±0.46mg/L、最高血中濃度到達時間 (T_{max}): 1~2hrであった。

AUCの推定に関し、1点推定では (C₈:R²=0.883) からの推定が最も良く、2点推定では (C₂, C₈:R²=0.957)、(C₂, C₆: R²=0.929)、3点推定では (C₀, C₂, C₆: R²=0.993)、(C₁, C₂, C₆:R²=0.986)、(C₀, C₂, C₄: R²=0.982) で良好な推定精度が得られた。ステップワイズ法では (C₂, C₈) の組み合わせが選択された。

MMF を服用している腎移植小児患者における経時的 MPA 血中濃度推移から、小数点採血による MPA の AUC 推定式を作成した。

$$C_2, 8 \quad 1.41 \times C_2 + 13.6 \times C_8 + 2.32$$

$$C_0, 2, 6 \quad 10.7 \times C_0 + 2.7 \times C_2 + 5.46 \times C_6 - 15.8$$

$$C_0, 2, 4 \quad 12.7 \times C_0 + 2.76 \times C_2 + 2.87 \times C_4 - 18.62$$

2点採血の場合 (C₂, 8)、3点採血の場合 (C₀, 2, 6) が優れた決定係数を与えるが、服用後最短で採血を終える (C₀, 2, 4) も高い決定係数となっていた。

A. 研究目的

薬物治療がAUCを目標とする場合Abbreviated AUC(AUCest)の算出は患者負担を軽減する上で非常に重要である。MPAのAbbreviated AUC算出は国外でT. Pawinski⁴⁾やG. Filler⁵⁾、E. Schutzら⁶⁾が本邦では寺岡らが報告している。小児に関する推定性を報告しているのはG. Filler⁵⁾、E. Schutz⁶⁾らであるが、本邦における検討はない。

MMFを服用している小児の腎移植患者における経時的MPA血中濃度から台形法によって実測AUCを算出し、線型多重回帰分析を使用しミテッドサンプリングストラテジーによるAbbreviated AUCの推定性を検討した。

B. 研究方法

1. 対象

東京女子医科大学病院において腎移植後にMMFの投与を受けた小児患者19名を対象とし、レトロスペクティブに血中濃度測定の結果を調査した。対象患者19名中、15名225点は服用直前(0時間)のトラフ値のみであり、他の4名7例はMMF服用直前及び1、2、4、6、8、12時間後に採血が行われていた。同一症例に関してはAUC測定時期が2ヶ月以上経過しており、投与量のプロファイルが異なることから、それぞれを解析対象とし、以下、Full Samplingが行われた7例を対象に検討を行った。

解析対象患者の血中濃度測定時の背景は、投与量374~1,608mg/m²/day 2分割、体重20~44kg、身長113~146cm、血清クレアチニン値0.8~1.5mg/dL、併用免疫抑制剤はいずれもタクロリムスであった。

また、本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「個人情報保護に関する法律」を遵守して実施され、当該施設で収集した既存資料を匿名化して行った。

2. 血中濃度測定

- ・測定試薬：EMIT[®]（測定原理；EMIT法[homogeneous EIA法]、デードベアリング社）
- ・測定機器：COBAS MIRA Plus システム（ロシュ・ダイアグノスティックス）

3. 実測AUC算出・推定AUCの推定法

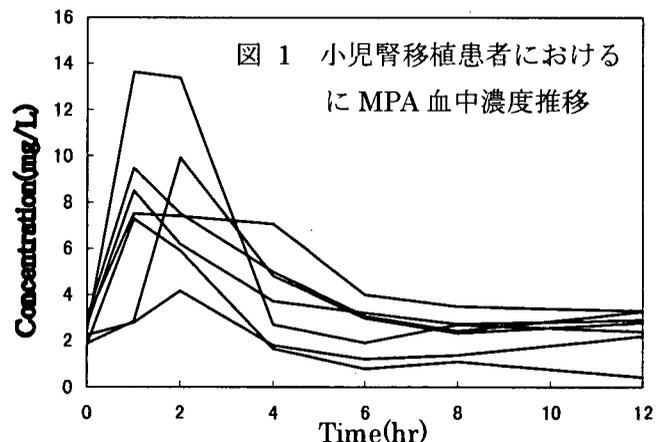
・実測AUC(AUC₀₋₁₂)の算出：以下のMPA実測血中濃度に基づき台形法により算出した（投与直前値、投与後1、2、4、6、8、12時間後）。

・推定AUC(AUCest)の算出：AUCestの算出にあたっては統計解析ソフトウェアStatView-J 5.0を用いた多重線型回帰分析によって行った。解析は台形法によって算出されたAUC₀₋₁₂を従属変数とし、1~3点の血中濃度の組み合わせを独立変数とした。多重線型回帰分析によって与えられる推定式を作成する際の独立変数はこれまでの報告と患者への採血負担を考慮して1~3点とした。組み合わせは各1点、2点、3点における、全ての組み合わせを検討した。また同時に、ステップワイズ法による検討も行った。

C. 研究結果

1. 血中濃度推移

得られた7例の血中濃度推移を図1に示す。

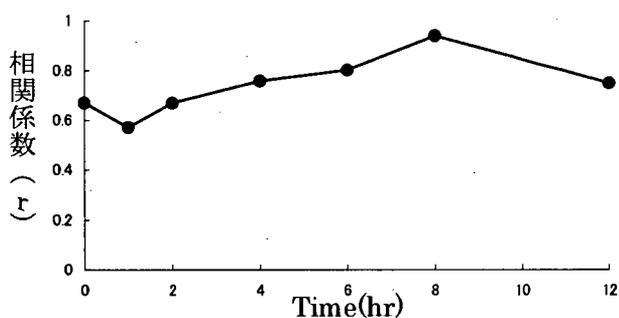


AUC₀₋₁₂: 44.7 ± 14.0 mg·hr/L (mean ± S. D. 以下同様、Range : 24.7 ~ 57.1 mg·hr/L)、最高血中濃度 (C_{max}) : 8.63 ± 2.9 mg/L、最低血中濃度 (C_{min}) : 2.44 ± 0.46 mg/L、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) : 1 ~ 2 hr。

2. 小数点採血AUC推定式の作成

AUC₀₋₁₂と各々の時間における血中濃度との相関を図2に示す。

図2 MPAのAUC₀₋₁₂と経時的濃度との相関関係



相関係数 (r) は経時的に大きくなり、8時間後 (C₈) が最大であった。

また、最大3点のMPA血中濃度から求めたAUCの推定式を採血数別に分けて、それぞれをTable 2、3、4に示した。

Table 2 AUC₀₋₁₂とAUCest(1点)との回帰分析

points (hr)	Equation [AUCest (mg·hr/L)]	R ² (決定係数)
C0	20.4 × C0 - 5.14	0.448
C1	2.11 × C1 + 29.0	0.327
C2	3.09 × C2 + 20.7	0.448
C4	5.44 × C4 + 24.0	0.574
C6	9.57 × C6 + 21.3	0.641
C8	16.0 × C8 + 7.85	0.883
C12	10.7 × C12 + 18.3	0.563

Table 3 AUC₀₋₁₂とAUCest(2点)との回帰分析

points (hr)	Equation [AUCest (mg·hr/L)]	R ² (決定係数)
C0, 1	15.6 × C0 + 1.20 × C1 - 2.38	0.529
C0, 2	20.2 × C0 + 3.06 × C2 - 28.5	0.888
C0, 4	9.85 × C0 + 4.00 × C4 + 5.41	0.638
C0, 6	6.95 × C0 + 7.70 × C6 + 8.86	0.669
C0, 8	16.3 × C8 - 0.66 × C0 + 8.865	0.883
C0, 12	7.80 × C0 + 7.98 × C12 + 5.93	0.592
C1, 2	1.03 × C1 + 2.35 × C2 + 18.8	0.5
C1, 4	2.60 × C1 + 5.36 × C4 + 8.95	0.841
C1, 6	1.87 × C1 + 9.10 × C6 + 8.73	0.894
C1, 8	0.83 × C1 + 14.4 × C8 + 5.3	0.925
C1, 12	1.86 × C1 + 9.96 × C12 + 6.18	0.815
C2, 4	2.58 × C2 + 4.77 × C4 + 6.47	0.878
C2, 6	2.51 × C2 + 8.42 × C6 + 4.55	0.929
C2, 8	1.41 × C2 + 13.6 × C8 + 2.32	0.957
C2, 12	2.42 × C2 + 8.95 × C12 + 3.68	0.825
C4, 6	0.26 × C4 + 9.16 × C6 + 21.3	0.641
C4, 8	16.8 × C8 - 0.42 × C4 + 7.56	0.884
C4, 12	3.19 × C4 + 5.87 × C12 + 18.0	0.647
C6, 8	18.9 × C8 - 2.29 × C6 + 6.74	0.89
C6, 12	7.15 × C6 + 3.34 × C12 + 18.9	0.656
C8, 12	16.3 × C8 - 0.26 × C12 + 7.92	0.883

Table 4 AUC₀₋₁₂とAUCest(3点)との回帰分析

points (hr)	Equation [AUCest (mg·hr/L)]	R ² (決定係数)
C0, 1, 2	24.5C0 - 1.09C1 + 3.83C2 - 36.9	0.927
C0, 1, 4	2.348C1 - 5.05C0 + 6.09C4 + 16.4	0.896
C0, 1, 6	2.28C1 - 8.02C0 + 11.1C6 + 20.3	0.919
C0, 1, 8	0.929C1 - 3.66C0 + 15.7C8 + 10.5	0.931

C0, 1, 12	2. 35C1-9. 77C0+13. 1C12+18. 52	0. 844
C0, 2, 4	12. 7C0+2. 76C2+2. 87C4-18. 6	0. 982
C0, 2, 6	10. 7C0+2. 7C2+5. 46C6-15. 8	0. 993
C0, 2, 8	7. 64C0+1. 88C2+9. 77C8-11	0. 979
C0, 2, 12	14. 2C0+2. 78C2+3. 82C12-21. 1	0. 918
C0, 4, 6	7. 06C0+0. 586C4+6. 76C6+8. 7	0. 669
C0, 4, 8	17. 0C8-0. 57C0-0. 45C4+8. 43	0. 884
C0, 4, 12	6. 01C0+2. 98C4+4. 12C12+8. 45	0. 664
C0, 6, 8	19. 0C8-0. 186C0-2. 28C6+7. 03	0. 89
C0, 6, 12	5. 89C0+6. 7C6+1. 78C12+9. 52	0. 672
C0, 8, 12	16. 4C8-0. 554C0-0. 15C12+8. 73	0. 883
C1, 2, 4	1. 32C1+1. 6C2+4. 98C4+3. 43	0. 963
C1, 2, 6	1. 08C1+1. 73C2+8. 47C6+2. 47	0. 986
C1, 2, 8	0. 389C1+1. 17C2+13. 3C8+2. 06	0. 964
C1, 2, 12	1. 15C1+1. 58C2+9. 11C12+1. 24	0. 89
C1, 4, 6	1. 95C1+2. 39C4+5. 28C6+8. 28	0. 906
C1, 4, 8	1. 22C1+1. 96C4+9. 85C8+5. 48	0. 94
C1, 4, 12	1. 97C1+9. 68C4+4. 41C12+5. 14	0. 926
C1, 6, 8	1. 10C1+2. 59C6+10. 6C8+5. 73	0. 93
C1, 6, 12	1. 85C1+7. 02C6+2. 79C12+6. 86	0. 904
C1, 8, 12	C1+11. 9C8+2. 28C12+4. 21	0. 932
C2, 4, 6	2. 51C2+0. 25C4+8. 02C6+4. 56	0. 929
C2, 4, 8	1. 62C2+1. 24C4+10. 9C8+2. 37	0. 965
C2, 4, 12	2. 44C2+3. 25C4+4. 07C12+3. 27	0. 912
C2, 6, 8	1. 72C2+2. 76C6+9. 61C8+2. 46	0. 965
C2, 6, 12	2. 49C2+7. 64C6+1. 09C12+3. 97	0. 931
C2, 8, 12	1. 50C2+12C8+1. 54C12+1. 6	0. 961
C4, 6, 8	1. 31C4-4. 48C6+19. 1C8+6. 6	0. 894
C4, 6, 12	1. 15C4+5. 02C6+3. 8C12+18. 6	0. 658
C4, 8, 12	16. 8C8-0. 407C4-0. 053C12+7. 58	0. 884
C6, 8, 12	18. 7C8-2. 97C6+1. 15C12+6. 12	0. 892

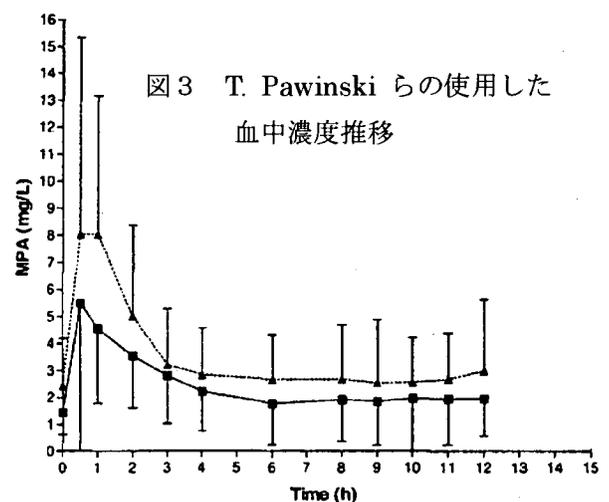
1点推定では (C8:R²=0.883) からの推定が最も良く、2点推定では (C2, C8:R²=0.957)、(C2, C6:R²=0.929)、3点推定では (C0, C2, C6:R²=0.993)、(C1, C2, C6:R²=0.986)、(C0, C2, C4:R²=0.982) で良好な推定精度が得られた。

ステップワイズ法では (C2, C8) の組み合わせが選択された。

D. 考察

今回の研究において投与量で補正したAUC₀₋₁₂を比較してみると個体内では約30%、個体間では最大で440%の相違が認められ、腎移植小児患者においても個体間変動の大きいことが認められた。有害事象については血小板減少が1例 (AUC₀₋₁₂:52.1mg·hr/L)、白血球減少が1例 (AUC₀₋₁₂:46.8mg·hr/L)、CMV感染症が2例 (AUC₀₋₁₂:52.1mg·hr/L、59.2mg·hr/L) に認められた。いずれも平均AUC₀₋₁₂ 44.7よりも大きく、有意差検定は出来ないもののAUCモニタリングの必要性が示唆された。

薬物治療がAUCを目標とする場合Abbreviated AUCの算出は患者負担を軽減する上で非常に重要である。各採血点におけるMPA血中濃度とAUC₀₋₁₂との関係では、服用後時間が経過するにつれ、r値が大きくなり、最も相関係数が高かった時間はC8であった。MPAは腸管循環を来たすことが知られているがT. Pawinski⁴⁾らやG.Filler⁵⁾が解析した血中動態も2峰性を示すことから腸管循環を示していることが示唆される (図3, 4)。これらの濃度推移は2コンパ



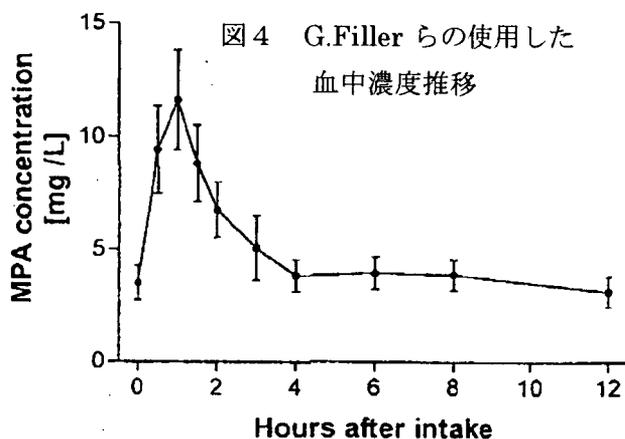


図4 G.Filler らの使用した血中濃度推移

ートメントモデルに近似し、4～5時間以降は一時的に峰を有し若干の低下あるいはほぼ変化のない推移を示している。実測のAUCの算出に当たって、この血中濃度推移をトラフあるいは12時間値を縦軸にし、12時間の経過時間軸を横軸にした長方形の部分とその他に分割してみると、長方形の占める割合が全体の約7～8割のAUCを占め、ピークに伴った濃度上昇部分のAUCが2～3割を示す形となっていることから、かなりの部分がトラフ値で推定可能なことが伺われる。トラフとAUC₀₋₁₂のR²も0.5～0.6を示す報告が多い。またMMFが優位な腸管循環を示す場合もあり、1ポイントからの推定においては、長方形部分のAUC算出がC0よりもC6～8に依存し、C6またはC8の回帰係数がC0よりも良好な回帰係数となることが考えられる。今回の我々の解析した血中濃度も不規則な消失相を示し、腸管循環を起こしていることが推察され、上記の理由から1ポイント推定ではC8が最も良い推定ポイントになったものと思われる。

さらにAbbreviated AUCの算出にはピーク付近のポイント(C1～C2)を加えることで、より推定性を高めることが理論的な背景にあると考えられる。今回の検討結果では、ピーク付近として有用性が高いポイントはC2であることが示されている。

2ポイント採血の場合：

$$C2, 8 \quad 1.41 \times C2 + 13.6 \times C8 + 2.32$$

$$C2, 6 \quad 2.51 \times C2 + 8.42 \times C6 + 4.55$$

3ポイント採血の場合：

$$C0, 2, 6 \quad 10.7 \times C0 + 2.7 \times C2 + 5.46 \times C6 - 15.8$$

$$C1, 2, 6 \quad 1.08C1 + 1.73C2 + 8.47C6 + 2.47$$

$$C0, 2, 4 \quad 12.7 \times C0 + 2.76 \times C2 + 2.87 \times C4 - 18.6$$

Filler.Gらは少なくとも3ポイントの測定が必要であることを述べているが⁵⁾、いずれの回帰式も0.929以上の決定係数を示し、有用性が高いものであり、外来における採血など各施設の状況に合わせAUCestを利用することが可能と考えられる。

E. 結論

MMFを服用している腎移植小児患者における経時的MPA血中濃度推移から、小数点採血によるMPAのAUC推定式を作成した。

2点採血の場合(C2, 8)、3点採血の場合(C0, 2, 6)が優れた決定係数を与えるが、服用後最も最短で採血を終える(C0, 2, 4)も高い決定係数となっていた。

参考文献

- 1) Shaw C, Korecka M, Brayman L: Pharmacokinetic pharmacodynamic relationship for mycophenolic acid in renal transplant patients. *Graft* 2:597, 1994
- 2) Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR: Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokin* 34:429, 1998
- 3) Jeong H, Kaplan B.: Therapeutic monitoring of mycophenolate mofetil. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Jan;2(1):184-91
- 4) Pawinski T, Hale M, Korecka M, Fitzsimmons WE, Shaw LM.: Limited sampling strategy for the estimation of mycophenolic acid area under the curve in adult renal transplant