

renal transplant outcomes. *Transplantation* 74 : 1377-1381, 2002

- 7) Kaul H, Girndt M, Sester U, et al : Initiation of hemodialysis treatment leads to improvement of T-cell activation in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 35 : 611-616, 2000
- 8) Mange KC, Joffe MM, Feldman HI : Dialysis prior to living donor kidney transplantation and rates of

acute rejection. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 172-177, 2003

- 9) 亀井宏一, 若木 均, 中島泰志, 他 : 透析患児における心機能の評価. *日本小児腎不全学会雑誌* 23 : 142-143, 2003
- 10) 本田雅敬 : 腹膜透析 up to date—小児における腹膜透析. *Pharma Medica* 23 : 67-81, 2005

「小児内科」投稿規定

■ 本誌は小児内科に関連する原稿で症例報告に限ります。他誌に発表されたもの、または投稿中のものは御遠慮下さい。

■ 原稿の採否は編集委員会におまかせ下さい。また編集方針に従って原稿の加筆、削除などをお願いすることがあります。

■ 筆者校正は原則として1回行います。共著の場合は校正者を指定して下さい。

■ 原稿送付の際、原稿(図・表・写真含む)のコピーを1通同封して下さい。

■ 原稿枚数について

症 例 15枚以内、図・表6点以内
超過分につきましては実費をいただきます。

■ 図・写真・表について

1. 図、写真、表は本文中に貼り付けしないで、必ず1枚ずつ別紙に貼り付けて下さい。
2. 写真については手札以上の鮮明なものをお願いします。写真も図として番号を付けて下さい。
3. 原色刷をご希望の場合は実費をいただきます。

■ 執筆について

1. 原稿用紙は400字詰横書きのものを使用して下さい。
2. 楷書、新かなづかいで、句読点は正確に付けてお書き下さい。
3. 外国語、外国人名、地名、薬品名は原語のまま用い、タイプまたは活字体でお願いします。また固有名詞以外は小文字にして下さい。一

般に日本語化しているものは、片かなにして下さい。

4. 度量衡の単位は mm, cm, m, ml, dl, l, μ g, mg, g, kg, °C などと記して下さい。
5. 論文中たびたび繰り返される語は略語を用いて結構ですが、初出の際は正式の語を用いて“以下…と略”と断って下さい。
6. ワードプロセッサによる原稿は、20字×20行に印字して下さい。

■ 文献について

1. 文献は主要なもののみ20点以内に限りします。
2. 著者3名以上の場合には、“…、他”“…、et al”として下さい。
3. 文献の引用番号は本文の引用順とし、本文中の引用箇所には必ず右肩に番号をお付け下さい。

■ 器械・薬剤論文につきましては、特別有料掲載制度をご利用下さい。

■ 別刷について

1. 掲載論文には別刷30部および掲載誌1部を無料進呈いたします。
2. それ以上の別刷をご入用の場合は、50部単位でお申し込み下さい。

■ 原稿送付先

簡易書留郵便でお送り下さい。

〒113-0033 東京都文京区本郷3丁目35-4

㈱東京医学社「小児内科」編集部

TEL 03-3811-4119 (代表)

特集 「内科医と移植医療」

腎臓小児科医と移植医療

服部元史

東京女子医科大学腎臓小児科

はじめに

1965年(S40年)に本邦において初めて小児慢性腎不全患者に対して透析療法が導入されてから約40年近くが経過した。この間の透析療法や腎移植、さらに周辺治療(特にエリスロポエチンや成長ホルモンの臨床応用)の進歩は目覚ましく、いまや小児慢性腎不全患者の延命のみを考える時代は完全に過ぎ去った。現在の治療目標は、健常児と遜色なく心身ともに健やかに育てることにあり、保存期腎不全の時期から、子ども達の生涯にわたる腎不全治療計画を立てることが重要である。

本稿では、わが国における小児慢性腎不全診療の現状を通覧した上で、小児腎移植を推進するための方策と小児慢性腎不全診療が抱える現在の課題について考察したい。

わが国における小児慢性腎不全診療の現状

ここでは、日本小児腎臓病学会による全国調査結果を紹介しながら、わが国における小児慢性腎不全診療の現状を通覧したい。

1. 症例数

1998年から2003年までの6年間に新規に末期慢性腎不全に至った(透析導入か preemptive 腎移植の実施)

15歳未満の症例数を年齢別・男女別に示した(表1)。0～4歳が126例、5～9歳が61例、そして10～14歳が160例であるが、近年の慢性腎不全診療の進歩により、新生児、乳幼児例も問題なく維持透析されている。

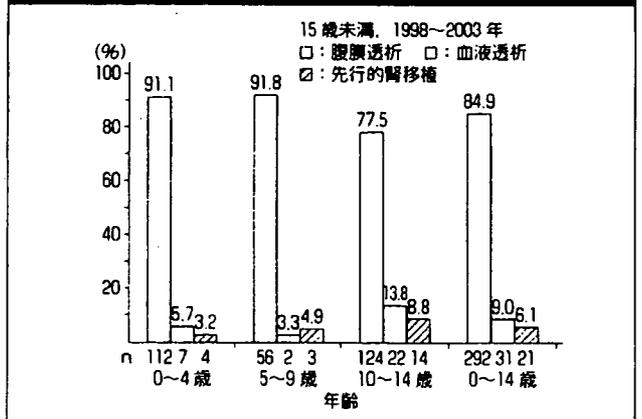
2. 原因疾患

原因疾患で最も多いのは異・低形成腎(約37%)で、次いで巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)が約12%を占める。

表1 1998年～2003年に末期慢性腎不全に至った15歳未満小児の症例数(文献2より一部改変して引用)

| 年齢(歳) | 男 | 女 | 計 |
|-------|----|----|-----|
| 0～4 | 75 | 51 | 126 |
| 5～9 | 37 | 24 | 61 |
| 10～14 | 88 | 72 | 160 |

図1 腎代替療法の選択：年齢別、治療法別の頻度(文献2より引用)



3. 腎代替療法の選択

選択された腎代替療法の頻度を年齢別、治療法別に分けて図1に示した。大多数で腹膜透析(PD)が選択されている。1981年(S56年)に導入されたCAPDは、新生児・乳児例の維持透析を可能とし、その後のdeviceの向上(特に接続システムとサイクラー)とも相まって、小児慢性腎不全の治療上なくてはならないものになっている。小児においては、ブラッドアクセスが不要(穿刺の苦痛がない)、循環動態に対する影響が少ない、食事制限が緩やか(適正な栄養摂取が可能)、さらに在宅医療で通園や通学が容易(健全な精神発達や社会性の獲得が期待できる)などの理由から、PDが選択されるし、また新生児・乳幼児例では選択せざるを得ない¹⁾。

一方、1994年(H6年)以降の血液浄化関連機器[持続型血液浄化装置(コンソール)や血液浄化器]の開発とその臨床応用により、現在では体重が3kg以上あれば、技術的にはほぼ問題なく体外循環血液浄化療法が実施できるようになってきた。しかし、小児は成人と比べて体格が小さいことから、体外循環血液浄化療法を実施する場合には、プライミングボリューム、ブラッドアクセス、回路内凝固、そして体液量バランスなどが問題となり、また保温に注意するなど、小児に特有ないくつかの実施上の留意点がある²⁾。

4. 腎移植の実施状況

透析導入後の腎移植実施率は、1年で10.2%、その後経年的に増加して5年で48.6%と報告されている(図2)³⁾。また小児PD研究会の調査によれば、透析導入から腎移植実施までの期間は、1996年以降は平均2.2 ± 1.4年と、それ以前の時期に比べて早くなっている(表2)。

■ 小児腎移植を推進するための方策

小児腎移植を推進するための方策を表3にまとめて示した。

1. 腎移植の成功が必要との認識を持つ

K/DOQIによる目標透析量は60 L/wk/1.73 m²(GFRとして6 ml/min/1.73 m²)とされている。ただし、小児は成人と違い成長(すなわち蛋白の同化)を正の窒素バランスとして評価する必要があり、体重当たりの必要摂取蛋白量は成人に比べて多いため、成人よりも十分な透析が必要となる。実際、上村によるシミュレーションによれば、成人の倍近くの透析が必要であろうと報告されている⁴⁾。一方、腎移植が成功すれば、平均約80 ml/min/1.73 m²程度のGFRが得られる⁵⁾。

このようにGFRの点からみても明らかなように、健常児と遜色のないダイナミックな成長と発達を獲得するためには、PD療法では限界があり、腎移植の成功が必要である。実際、小児PD研究会による748例の検討では、身長SDSはPD導入時にすでに-2.2 ± 1.8と低身長を認め、PD継続中も0.26 SD/年ずつ失われ、PD導入5年後には-3.6 ± 1.7に悪化していた⁶⁾。

2. 腎臓小児科医が腎移植症例を経験する

腎臓小児科医自身が腎移植症例を受け持ち、腎移植の成功によりもたらされる尿毒症症状の劇的な改善を自

(小児PD研究会の調査結果)

図2 透析導入後の腎移植実施率の推移(文献2より引用)

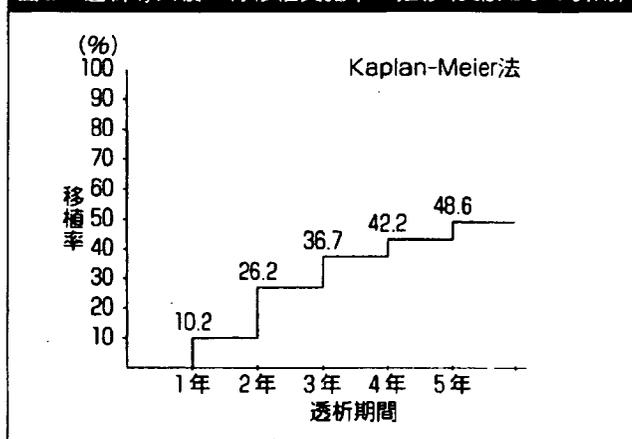


表2 腹膜透析導入から腎移植までの期間(年代別変化)

| 導入期間 | 症例数 | 導入年齢(歳) | 腎移植年齢(歳) | 透析期間(年) |
|------------|-----|------------|------------|-----------|
| 1990年以前 | 172 | 7.4 ± 4.6 | 11.2 ± 5.7 | 3.8 ± 3.0 |
| 1991~1995年 | 150 | 7.3 ± 4.5 | 11.1 ± 4.8 | 3.8 ± 2.5 |
| 1996年 | 172 | 7.9 ± 4.69 | 10.2 ± 4.6 | 2.2 ± 1.4 |

分の目でみて実感することが大切と思われる。腎移植の必要性は一目瞭然である。

3. 小児腎移植に関する最新情報を正確に提示する

近年の新しい免疫抑制薬の開発・臨床応用と術中・術後管理の進歩により、腎移植による腎不全治療は小児科領域でも完全に定着した医療となり、さらにその適応は拡大されつつある (ABO 血液型不適合例、後部尿道弁などの下部尿路障害を伴った症例、そして知的障害児に対する腎移植や原発性高尿酸血症に対する肝・腎複合移植など)⁶⁾。実際、シクロスポリン (CYA) やタクロリムス (FK) を中心にステロイドや代謝拮抗薬 (特にミコフェノール酸モフェチル) を加えた多剤併用療法により、5 年生着率はほぼ 100% になっている⁷⁾。

しかしながら、施設ごとに小児腎移植の成績が報告されてはいるものの、わが国全体としてのまとまった報告はなされていない。そのため、小児腎移植に関する最新情報 (成績、合併症、現在の問題点など) を正確に提示することが急務と考えられ、日本移植学会のなかに小児腎移植臨床統計小委員会が組織されて活動が始まったところである。

4. Preemptive 腎移植 (PRT) を積極的に考慮・実践する

小児の場合には、身体および精神運動発達の面から前述したように腎移植が必須の治療であり、腎移植の成功によりもたらされる恩恵ははかり知れない。そのため、小児慢性腎不全診療においては理由のない透析導入と透析の継続は避けるべきで、PRT を積極的に考慮・実践する¹⁾。当施設での小児腎移植例も、図 3 に示したように、最近 PRT 例が増加している。

小児 PRT のアドバンテージとして表 4 に示した事項などが考えられるが、NAPRTCS (North America Pediatric Renal Transplant Cooperative Study) による 2,495 例の小児 (移植時年齢が 18 歳未満) を対象とした検討²⁾によれば、図 4 に示したように、PRT 群の移植腎生着率は non-PRT 群に比べて明らかに優れていた。表 5 に示したような小児 PRT の実施が困難な場合も多いのが現状ではあるが、小児 PRT の意義についてはさらにアピールする必要があると思われる³⁾。なお、先の日本小児腎臓病学会の調査によれば⁴⁾、2002 年以降、その頻度は増加している (図 5)。

表3 小児腎移植を推進するための方策

1. 小児慢性腎不全の診療上、腎移植の成功が必要との認識を持つ
2. 腎臓小児科医が小児腎移植症例を経験する
3. 小児腎移植に関する最新情報を正確に提示する
4. preemptive 腎移植を積極的に考慮・実践する
5. キーパーソンが生涯にわたる腎不全治療計画を立てる
6. チーム医療が必要不可欠である
7. 病診連携システムを構築する

表4 小児preemptive腎移植のアドバンテージ

1. 腹膜透析カテーテル挿入などのアクセス手術やアクセス関連合併症の回避
 2. 透析にかかわる時間的拘束がない
 3. 食事・水分制限がない
 4. 腎不全に伴う合併症 (成長障害や心循環器合併症など) の回避
 5. 移植腎生着率の向上 (NAPRTCS 2000*)
- (*文献 7 参照)

図3 東京女子医科大学腎臓小児科にて実施した小児腎移植例の経年的推移

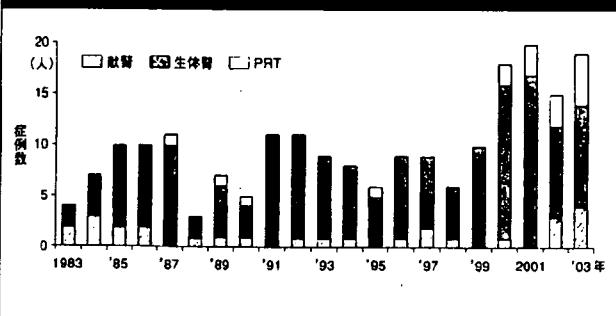
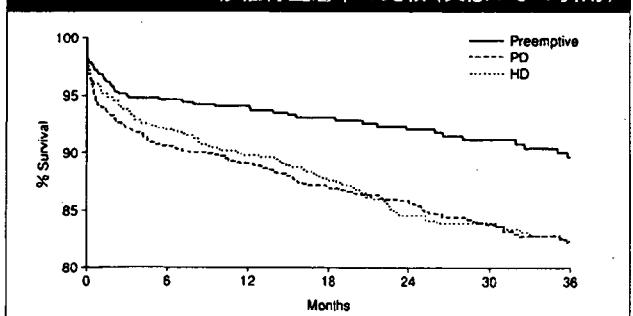


図4 小児腎移植における preemptive 腎移植 (PRT) と non-PRT の移植腎生着率の比較 (文献 7 より引用)



PD, HD はそれぞれ腹膜透析、血液透析を経てからの腎移植を示す。

5. キーパーソンが生涯にわたる腎不全治療計画を立てる、チーム医療が必要不可欠である、病診連携システムを構築する

保存期腎不全治療、透析療法(腹膜透析と血液透析)、そして腎移植の全ての腎不全診療に精通したキーパーソンが、保存期腎不全の時期から子ども達の生涯にわたる腎不全治療計画を立てることが重要である。また、小児慢性腎不全診療は長期間かつ多方面にわたるため、さまざまな職種の医療従事者の力を結集して対応するチーム医療が必要不可欠であり、そして密接な病診連携システムを構築する必要がある。

小児腎移植・小児慢性腎不全診療が抱える現在の課題

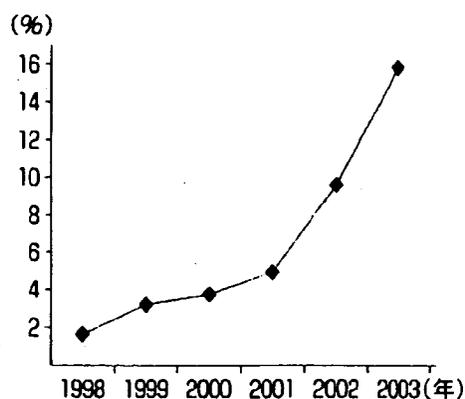
1. 新生児・乳児慢性腎不全診療

先述したように、新生児・乳児例でも維持透析が可能になっている。一方、生体腎移植が安全に実施できる体重は7~8 kg前後である¹⁹⁾。そのため、腎移植が可能な体格になるまでの期間中、新生児・乳児慢性腎不全

表5 小児preemptive腎移植が困難な場合

1. 新生児・乳児慢性腎不全
2. 先天性・乳児ネフローゼ症候群
3. 難治性ネフローゼ症候群(特にFSGS)
4. 腎不全進行の予測が困難な症例
5. 下部尿路に問題がある症例
6. 本人や家族の末期慢性腎不全に対する受容拒否
7. ドナーがいない

図5 Preemptive腎移植の経年的推移(文献2より引用)



例をいかにうまく成長・発育させるかが小児腎臓病専門医に与えられた課題である。

適正な栄養摂取(鼻腔チューブや胃ろうによるチューブ栄養を積極的に導入する)、十分な透析(先述したように成人の倍以上の透析量は必要)、ドライウエイトの適正な管理(小児透析患者でみられる高血圧の大部分は溢水による)、感染症の予防・治療などが重要であるが困難な場合が少なくない。最近、小児PD研究会より小児PD治療マニュアル²⁰⁾がまとめられたが、新生児・乳児慢性腎不全診療のいっそうの発展が必要である。

2. 腎移植後成長

腎移植後の成長には、移植腎機能、ステロイド、移植時年齢、そして思春期成長などが関与し、拒絶反応などで移植腎機能が低下すれば当然のことながら期待どおりの成長は望めない²¹⁾。

またステロイドは、思春期には少なくとも0.25 mg/kg隔日投与(男児の場合には0.1 mg/kg隔日投与)まで減量する必要があり、さらにできれば中止したい²²⁾。いくつかのステロイド中止プロトコールが試みられているが、ステロイド中止に伴う拒絶反応が問題となり、いまだ一定の結論は得られていない²³⁾。小児腎移植とステロイド減量・中止に関する問題は今後さらに検討が必要な領域である。

3. 下部尿路障害とFSGS

異・低形成腎症例では、膀胱尿管逆流現象、尿管異所開口、後部尿道弁などが認められる場合が多く、小児泌尿器科専門医による診断と治療(下部尿路再建術など)が必要不可欠である²⁴⁾。

またFSGSは、腎移植後も約30~40%の症例が再発する極めて厄介な病気である。その詳細については、拙著²⁵⁾を参照していただければと思うが、その病因・病態を解明し、そして有効な治療法を確立しなければならない小児腎臓病専門医のtarget diseaseのひとつである。

4. 慢性移植腎症(CAN)

腎移植の短期成績はほぼ満足すべきレベルまで達しているが、腎移植医療が抱える最大の医学的課題として移植腎の長期生着の問題が残されている。幼児期に

腎移植を受けた子ども達が病気について心配することなく成人期に達するためには、最低15年間、できれば20年間は移植腎機能が良好な状態に保たれなくてはならない。CANの病態解明と有効な治療法の確立が強く望まれている。

5. 献腎移植

わが国における腎移植の最大の社会的問題は臓器提供の絶対的な不足であり、その結果、小児でも長期透析例が増加して長期透析に伴う種々の合併症(例えば、冠動脈の異所性石灰化や被嚢性腹膜硬化症など)が問題となっている¹⁾。2002年1月にレシピエント選択基準の改正が行われ、16歳未満の小児例では献腎移植のチャンスは広がった。実際、図3に示したように、当施設での小児献腎移植症例数は増加傾向にある。小児慢性腎不全診療の治療計画を立てる際に、まずは献腎移植登録を行うことが大切である。

今後さらに献腎移植が進み、一人でも多くの小児慢性腎不全患者が、適切なタイミングで腎移植が受けられるよう、より良い臓器移植システムの確立に向けて腎臓小児科医も一緒になって努力する(汗を流す)必要がある²⁾。

■ おわりに

わが国における小児慢性腎不全診療の現況を通覧した上で、小児腎移植を推進するための方策と小児慢性腎不全診療が抱える現在の課題について概説した。小児慢性腎不全診療においてはチーム医療と病診連携の重要性を再度強調したい。

文 献

- 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 2005; 47: 17-25.
- 2) 服部新三郎. 小児腎不全の疫学調査. 臨床透析 2005; 21: 1315-1322.
- 3) 服部元史, 金子岩和編. 小児急性血液浄化療法マニュアル. 東京: 医学図書出版, 2002.
- 4) 上村 治. 小児PDの至適透析について. 小児PD研究会雑誌 2001; 14: 58-62.
- 5) 和田尚弘. 成長ホルモン未使用の小児PD患児における長期の成長障害の経過—小児PD研究会登録データより. 小児PD研究会雑誌 2000; 13: 32-35.
- 6) 大田敏之, 服部元史. 小児腎移植の適応拡大について. 日本小児腎臓病学会雑誌 2004; 17: 57-65.
- 7) Vats AN, Donaldson L, Fine RN, *et al.* Pretransplant dialysis status and outcome of renal transplantation in north American children: A NAPRTCS study. *Transplantation* 2000; 69: 1414-1419.
- 8) 服部元史. Preemptive 腎移植の適応と問題点. 小児科診療 2005; 68: 1717-1722.
- 9) 長谷川 昭. 乳幼児腎不全に対する腎移植による挑戦. 小児科 2000; 41: 1452-1462.
- 10) 小児PD治療マニュアル. 小児PD研究会. 2004.
- 11) Nissel R, Brazda I, Feneberg R, *et al.* Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int* 2004; 66: 792-800.
- 12) Fine RN. Growth following solid-organ transplantation. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 47-52.
- 13) 山崎雄一郎. 尿路に問題を有する症例の腎移植. 東間 紘, 高橋公太編. 腎移植ハンドブック. 東京: 中学医学社, 2000: 81-84.
- 14) 宍戸清一郎, 中井秀郎, 川村 猛. 下部尿路障害を有する患者に対する腎移植. 腎と透析 1998; 45: 494-497.
- 15) 服部元史. 巣状分節性糸球体硬化症. *Vita* 2004; 21: 35-38.
- 16) 高橋公太. 小児と臓器移植法—小児腎移植を普及させるためには. 小児科 2000; 41: 725-73.

▶ 小児の薬物動態の基礎を学ぶ

小児における薬物動態の特徴を理解する

木村利美 矢後和夫*

北里大学病院薬剤部 *薬剤部長

はじめに

TDMは成人のみならず小児においても重要であり、その有用性は数多く報告されている。モニタリングの対象薬物、採血時間などTDMに関する基本的な考え方は成人とほぼ同一である。成長過程にある小児においては、乳幼児での臓器の発育が未熟であったり、体構成成分のバランスが変化することから、年齢や体重当たりの分布容積・クリアランスが異なり、薬物動態パラメータの平均値の違いによって初期投与量が異なるものの、実測値からの投与設計法に相違はない。しかしながら、一部の薬物は同じレベルの血中濃度に対する生体の感受性(pharmacodynamics)に年齢差が認められ、過敏なことや認容性が高い場合もあり、血中濃度に対する評価が異なる例がある。例えばけいれんや脳炎などの副作用の関係からテオフィリンの至適血中濃度は成人よりも若干低めにしたほうがよいという考え方や、乳幼児におけるアミノ配糖体の腎障害の発現頻度は成人に比較して低いことなどが報告されている。

また、疾患に対する薬物治療の位置づけや社会的・心理的な要因などから投与設計の方針に差が生じるため、疾患や患児の治療背景をよく理解することが重要となる。小児における薬物治療に十分なエビデンスがない中で、

TDMが実施される薬物は比較的、薬物動態や治療効果が評価されている。年齢により異なる吸収・分布・代謝・排泄を理解し、とくに生後1年における生理機能の変化は激しいため、適切な効果と副作用の防止に努めなければならない。

小児の年齢区分と採血・TDMの注意点

① 年齢区分

ICH (E11)における「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」¹⁾ (以下、ガイダンス)では、小児患者の年齢区分の1つとして、早産児(在胎41週未満)、正期産新生児(出生後0~27日)、乳幼児(28日~23ヵ月)、児童(2~11歳)、青少年(12歳~16または18歳)があげられている。臨床上気をつけなければならないことは、「新生児」と表現される場合である。一般に新生児という区分は生後0~27日までを示すため、その表現の中では在胎41週未満の児も41週以上の児も区別されていないからである。新生児の発育を表す用語には、出生後日数(post natal age; PNA)や在胎週数(gestational age; GA)が知られているが、新生児への薬物投与で重要なことは、受胎後どの程度経っているかを把握することで、受胎後週数(postconceptional age; PCA)という年齢区分が用いられる。PCAはGAと

PNAを合算したもので、新生児の発育はPCAによく相関するといわれ、PCAを考慮した薬の投与が重要であるが、小児領域以外の医療スタッフには馴染みがないこともあり新生児におけるTDM施行時には注意が必要である。新生児とりわけ早産児の取り扱いが難しく、ガイドンスにおいても均質な患者群ではないことが述べられている。ガイドンスに提示されている早産児の重要事項を表1に示す。

新生児の年齢区分によるTDM実施時の具体的な問題点を紹介する。例えば塩酸バンコマイシンの添付文書には、新生児投与量として、「1回投与量を10~15mg(力価)/kgとし、生後1週までの新生児に対しては12時間ごと、

生後1ヵ月までの新生児に対しては8時間ごとに、それぞれ60分以上かけて点滴静注する」と出生後日数によった投与方法が記載されている。これらの初期投与方法に基づく血中トラフ値を図1に示したが²⁾、PCAが36週未満ではトラフ値の上昇が高率に認められることがわかる。早産児では出生後日数に基づいた投与ではなく、PCA(あるいはGA)を考慮しなければならない。

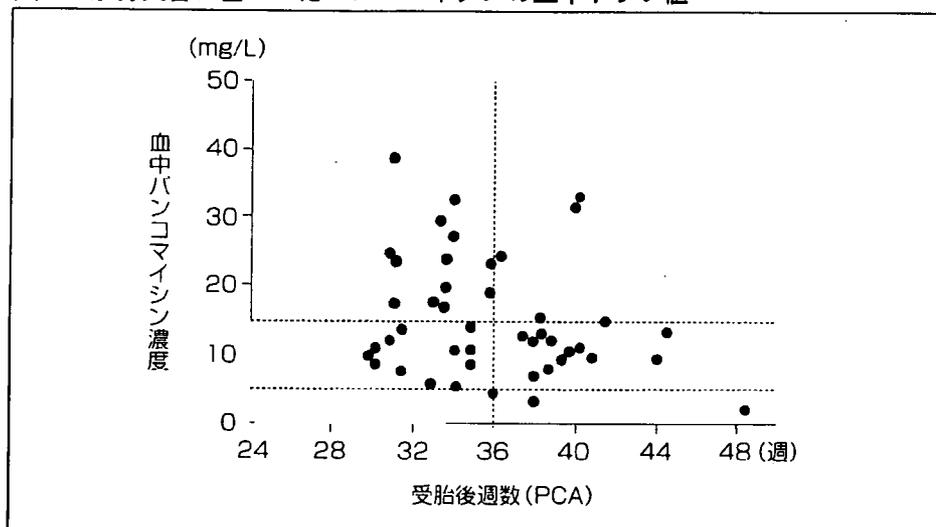
② 採 血

血中濃度の測定にあたって必要な検体量は成人と同じであるが、小児は血管が細く採血が難しいことがある。また、新生児・乳幼児

表1 早産児で考慮すべき重要事項
(小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドンスE11より)

1. 在胎期間、出生後年齢および受胎後週齢
2. 腎および肝クリアランス機構の未熟性
3. 蛋白結合と置換の問題(とくにビリルビン)
4. 医薬品の中樞神経系(CNS)への移行
5. 早産児に特有な疾患(新生児の呼吸窮迫症候群、動脈管開存症、原発性肺高血圧症)
6. 早産児特有の罹病性(壊死性腸炎、脳室内出血、未熟児網膜炎)
7. 生理学的、薬理学的成熟過程が急速かつ多様であるため長期使用時には投与量を変更する必要があること
8. 医薬品およびほかの化学物質の経皮吸収

図1 添付文書に基づいたバンコマイシンの血中トラフ値



はキャピラリー採血管で足踵の穿刺による採血をすることがあるが、500gの超低出生体重児においては約40mLの体血液量であることを考えると、採血量は最小限量にしなければならず、本当に必要な至適採血ポイントを十分に考慮してTDMが実施されなければならない。例えばTDX-FLX(アボット ジャパン)で測定する際の必要な血漿量は薬物によって異なるが1検体当たり50~75 μ Lである。TDMを行う目的や病態にも関連するが、多くの薬物(フェニトインなどを除く)は線形動態を示すため、投与量と血中濃度がよく相関する定常状態での採血が望ましい。

③ その他の注意点

小児でのTDMを実施する際には、生化学データ基準値の違いによる効果判定の相違にも気をつけなければならない。薬物動態への影響では小児における低蛋白血症、低アルブミン血症、病態評価では白血球分画におけるリンパ球有意、などがあげられる。また、薬物動態ばかりではなく、患児を取り巻く環境も考慮する必要がある。就学や思春期に伴い、服薬に関する環境的・精神的な変化は患児のコンプライアンスに大きく影響を及ぼし、また多感な時期におけるさまざまな心因的な変化が病態を変化させていることもある。不安、恐怖、怒り、うつなどは喘息発作の心理的要因となっている。

④ 体の発達と薬物動態の変化

① 吸収

薬物の吸収は分子量、イオン化率、溶解性などの物理化学的な特性と生理学的な因子、腸間膜機能蛋白などに依存するが、成熟に伴う生理機能の中でも胃内容物排泄速度、消化

管通過時間、胃内pH、胆汁酸産生、腸管内細菌叢、膵機能などが吸収動態に影響を及ぼしている。新生児の胃内容物排泄速度は成人に比べ延長していることが知られ、とくに低出生体重児で遅く、生後6~8ヵ月で成人と同程度になる。反面、消化管通過時間は、成人の24時間に比較すると速く、生後3~5日の正期産新生児では3~13時間程度、ミルクを飲んでいる児で10時間以上、離乳食の乳幼児では10時間未満との報告がみられる³⁾。

出生直後の新生児の胃内pHは6~8と高く、数時間で低下するが、成人の胃酸分泌に近づくのは生後数ヵ月~2, 3歳くらいまでといわれている。胃内pHは弱酸性・弱塩基性薬物の溶解度に影響を及ぼし、吸収速度に個体差を生じさせることとなる。例えば弱酸性薬剤は新生児で吸収が低下していることが知られているが、成長に伴う胃内pHの低下は非イオン型薬物を上昇させ吸収を改善することが知られている。小児へのメトトレキサートの経口投与では、ミルクでの服用がAUCを低下させたことも報告されている⁴⁾。

胆汁酸の産生量は成人より少なく、ミセルを形成して吸収される脂溶性薬剤の吸収低下や腸管循環する薬物の排泄に影響することが考えられるが、1年以内に成人の胆汁酸産生能に近づいている。腸管内細菌叢は分娩形式やミルクなど、出生時からの環境によって変化し、細菌のコロニゼーションは年齢によってまちまちである。新生児においては腸内細菌叢が未熟であるため、 β -グルクロニダーゼ活性が高く、グルクロン酸抱合能は低いものの、腸肝循環を受けやすい状態にある。

② 分布容積・蛋白結合

発育に伴う体構成成分の変化は薬物の分布容積に大きな影響を与えている。小児期から成人に至るまでは、筋肉や体脂肪、水分など

の体構成バランスが大きく変化し、それに伴い薬物の組織分布・血中濃度が影響を受けることが知られている。新生児の体重当たりの総水分含量は、成人の60%に比較して低出生体重児では85%、新生児では75%程度であり、1歳までにおよそ60%に低下するが、そのほとんどが細胞外液の変化である(図2)。

主に細胞外液に分布する薬物では分布容積が大きく変化し、1回投与量の調整が必要となり、成人の投与量を体重換算で計算してしまった場合には最高血中濃度が上昇せず、濃度依存型のアミノ配糖体系抗菌薬などでは十分な効果が得られなくなってしまう。思春期になると体脂肪の分布に性差が現れる。男児は体脂肪が低下するが、反面女児は急激な体脂肪の増加が認められ、分布容積に影響を与える重要な因子となる。

新生児期におけるアルブミン値の低下もまた蛋白結合率を変化させ、薬物の組織分布に大きな影響を与えている因子である。新生児期はアルブミン値が低く、約1年で成人の値に到達する。アルブミンの低下は薬物の遊離型分率を上昇させ、蛋白結合率の高い薬物の血

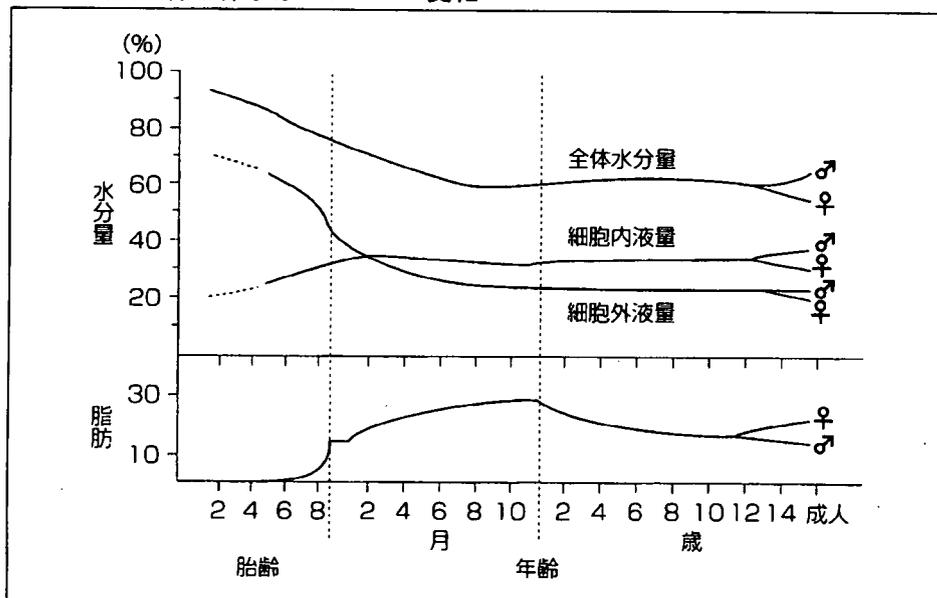
中濃度解釈を複雑にしている。成人におけるフェニトインの評価と同様であるが、低アルブミン血症時はアルブミン値による血中濃度補正が必要となってくる。

また、薬物動態の変化ではないが、新生児における蛋白結合の問題として知っておくべきことに、投与薬物によるビリルビンとの蛋白結合の競合がある。新生児期の血液脳関門は未完成の状態にあり、ビリルビンが血液脳関門を通過し大脳基底核や脳幹核に沈着することで核黄疸を生じ、脳障害をきたすことは有名である。

③ 薬物代謝・排泄

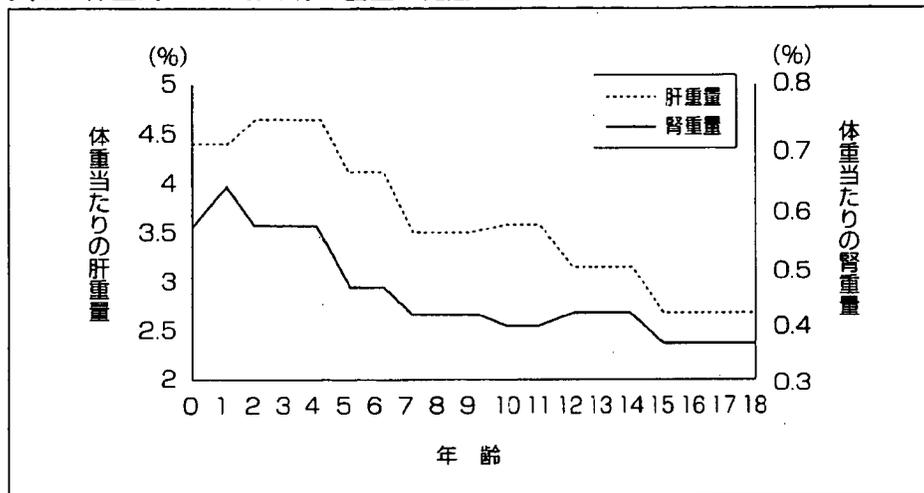
肝代謝酵素の変化や腎機能の成熟は、他稿により詳細が後述されるため、ここでは簡単に概略を解説する。肝代謝酵素はおおよそ新生児期では活性が低く、生後6ヶ月を過ぎた頃～1、2年でかなり高い酵素活性を獲得している。多くの酵素活性は4歳くらいまでにピークとなり思春期から成人に向かって低下することが報告されている。体重当たりの肝クリアランスは乳幼児期に大きく成人の値は

図2 成長に伴う体水分バランスの変化



(文献5)より引用)

図3 体重当たりの肝と腎の重量の発達的变化



小さくなっている。腎機能もまた新生児期に低く乳幼児ではすでに成人の値に達している。小児で使用されるほとんどの医薬品は、通常、最大成人用量を最高量としたmg/kgに基づいているが、多くの場合体重当たりの小児用量は成人用量を超えている。この現象は肝臓および腎臓の細胞当たりの活性が成人と変わらないのに対して、肝臓や腎臓の重量が相対的に小児期で重いことに依存している(図3)⁶⁾。

体重当たりの体表面積は加齢とともに低下するため、体表面積当たりの投与量は体重当たりの投与量に比較して、成人と小児の差を小さくするものであり、小児の投与量を推定するAugsbergerの式 $[(\text{年齢} \times 4 + 20) / 100 \times \text{成人薬用量}]$ やvon Harnackの算定法などは新生児・乳児の体表面積の発達の変動に近似しており、生理機能の発達を考慮したものであると考えられる。

は健全な児が成長を遂げていくことを前提とした変化を捉えたものである。例えば器質的な問題をもった児が喘息やてんかんを患っている場合や、移植によって免疫抑制薬を長期に服薬している場合などでは、年齢や体重・体表面積に見合った薬物動態を示さず、まったく異なる母集団のことがある。個々の患児の薬物動態を見極め、薬物動態の個体間変動がどのような患児背景の特性によるものなのかを考慮して薬物投与設計を行う必要がある。

参考文献

- 1) 医薬審第1334号平成12年12月15日別添資料
- 2) 木村利美, 国分秀也, 村瀬勢津子, 島田慈彦, 石川文子, 野渡正彦, 佐藤雅彦, 松浦信夫, 野々山勝人, 砂川慶介: 添付文書に基づくバンコマイシンの新生児投与について, 日本小児臨床薬理学会雑誌, 14 (1): 31-34, 2001
- 3) Leberthal E, Lee PC, Heitlinger LA: Impact of development of the gastrointestinal tract on infant feeding. J Pediatr, 102 (1): 1-9, 1983
- 4) Pinkerton CR, Welshman SG, Glasgow JF, Bridges JM: Can food influence the absorption of methotrexate in children with acute lymphoblastic leukaemia? Lancet, 2 (8201): 944-946, 1980
- 5) 菊地 清: 小児医学, 21: 567-577, 1988
- 6) Maxwell GM: Principles of pediatric pharmacology. Oxford University Press, New York, p.6, 1984

つりに

小児期の発育に伴う薬物動態の変化を大まかに解説してきたが、本稿で記載した内容

▶ 小児の薬物療法とTDM

免疫抑制薬

小児腎移植における免疫抑制薬の使い方について
教えてください

相川 厚

東邦大学医学部腎臓学教室 教授

はじめに

5歳以下の小児では移植される臓器や投与された免疫抑制薬にかかわらず、薬剤のクリアランス率が高い¹⁾。また薬剤のクリアランスは移植後の時期によって変わる¹⁾。つまり小児では薬剤の至適濃度に達するには、成人に比較し多くの投与量が必要であり、とくに移植後早期では比較的多量に投与する必要がある¹⁾。免疫抑制薬は拒絶反応を予防するために投与されるが、過剰に投与されれば毒性が出現し、感染症を誘発する。そのため、代謝が早く、個体差が著しい小児腎移植患者では、TDMは至適投与量を決定するための重要な検査といえる。最近の小児腎移植免疫抑制療法について、個々の免疫抑制薬のTDMとその結果について解説する。

小児腎移植免疫抑制療法 (図1)

最近ではバシリキシマブ(SIM)で導入し、タクロリムス(FK)またはシクロスポリン(CsA)、ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)の3剤併用療法で維持免疫を行うのが一般的である。小児であるため成長を考慮し、できればステロイドは隔日および中止ができるようにプロトコルが組まれていることが多

い。ステロイドはメチルプレドニゾロン(MP)を投与し、1週間ごとに4mgずつ減量し、8mg、4mgの隔日療法を経た後、拒絶反応がなければステロイドを中止する。

免疫抑制薬のTDM

① バシリキシマブ (SIM)

SIMは活性化される前の細胞障害性T細胞に存在するインターロイキン2(IL2)のレセプター(CD25)に対するモノクローナル抗体である。IL2がhelper cellによって産生されてもSIMを投与することによってIL2レセプターはブロックされ、細胞障害性T細胞は活性化されず、拒絶反応は起こらない。SIMのpharmacokinetic studyは小児腎移植患者を対象にしてKovaricらによって詳細に検討されている²⁾。Kovaricらは、SIM 12mg/m²を移植手術前と4日後の2回投与で行ったPart 1と、11歳以下の小児および幼児には10mgを移植手術前と4日後の2回投与、および12歳以上16歳までの小児には20mgを同じ時期に2回投与したPart 2の2つの試験を行った²⁾。

Part 1と2でSIMのC_{max}は不変であったが、area under curve(AUC)はPart 2で高い傾向があった。SIMのクリアランスは幼児および11歳までの小児では17±6mL/hrで成人37±15mL/hrと比較して約1/2まで減じており、

年齢、体重、体表面積とは無関係であった。12～16歳の小児では $31 \pm 19 \text{ mL/hr}$ と成人と同様のクリアランスであったことが判明した。血清SIMが $0.2 \mu\text{g/mL}$ を超えるとCD25のreceptorが完全にブロックされるその時期をCD25飽和時期とすると、Part 1では 31 ± 12 日、Part 2では 36 ± 14 日であり、有意差はなかった。これらの結果から体重35kg未満の小児では10mgの手術前4時間以内投与と移植4日後の2回投与が推奨され、35kg以上の小児では成人と同様に20mgの同時期における2回投与が有効とされた。われわれの免疫抑制療法でも35kgを境に1回投与量を10mgか20mgに設定している(図1)。

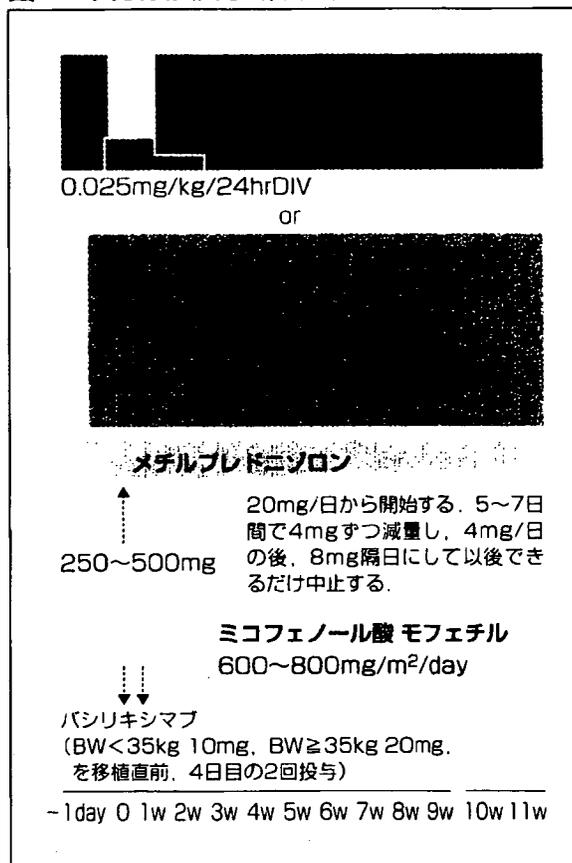
② シクロスポリン (CsA)(ネオーラル®)

CsAは脂溶性の薬剤で分布は広範囲で、肝

臓や腸管粘膜に存在するcytochrome P450 (CYP)の3A4, 3A5の酵素により迅速な代謝を受ける。そのためbioavailabilityは大きく変動する。ネオーラル®はマイクロエマルジョンされたもので吸収が改善されたが、TDMが必要なことには変わりはない。CsAは代謝された後シクロフィリンに変換され、結合蛋白と結合してカルシニューリンを抑制し、免疫抑制効果を発揮する。CsAは従来血中トラフ値でモニタリングを行っていたが、薬剤の曝露量を表し、薬の有効性を示す指標はAUCのほうがはるかに正確であり、CsAは2回投与が原則であるため、CsAの投与量を総曝露量である AUC_{0-12} によって決定することが理想的とされた。しかし AUC_{0-12} は採血のポイントが多く、患者や医療者に負担になり、現実性に乏しい。ネオーラル®は投与すると約2時間で C_{max} が得られ、4時間までのAUC(AUC_{0-4})は AUC_{0-12} と相関する³⁾。吸収が一定でない、さらに急性拒絶反応の頻度が高い移植直後では AUC_{0-4} は重要な指標になる。SIMを導入し、ネオーラル®, ステロイド, MMFの4剤併用免疫抑制療法では移植直後から1ヵ月以内は $3,500 \sim 4,000 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ で、1ヵ月後から $3,000 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、6ヵ月～1年目で $2,000 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ で維持することが重要である。

小児では成長を考慮し、ステロイド離脱を目標にするため、CsAの至適投与量に維持することはきわめて重要である。1年目のCsA維持量としてトラフ値で 100 ng/mL に投与量を設定するより、 AUC_{0-4} $2,000 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ に設定するほうが、プロトコル生検での境界型以上のサブクリニカルな拒絶反応は少ない⁴⁾。 AUC_{0-4} では採血ポイントが多く、外来でのモニタリングとして不適であるため、one pointとしては投与2時間後の C_2 が AUC_{0-4} に相関するために、モニタリングとして重要な指標である。Thervetらは C_2 が手術直後から1ヵ月は

図1 小児腎移植免疫抑制療法



1,600~2,000ng/mL, 2ヵ月1,400~1,600ng/mL, 3ヵ月1,200~1,400ng/mL, 6ヵ月1,000~1,200ng/mLと800~1,000ng/mLの2群, 1年800~1,000ng/mL, 600~800ng/mLの2群を目標トラフ値として投与量を調節し, 拒絶反応を11.5%に抑えられたことを報告した⁵⁾. Trompeterらは小児腎移植患者を対象にして移植後5日目までにC₂が1,500ng/mLを超えれば急性拒絶反応は生じなかったと報告し, 成人のC₂目標値と変わらないことを示した⁶⁾. SIMで導入しMMFを併用しステロイドを離脱する免疫抑制療法では, C₂は1ヵ月1,500~2,000ng/mL, 2~3ヵ月1,000~1,500ng/mL, 6ヵ月1,000ng/mL, 1年600ng/mLをC₂目標値としている.

③ タクロリムス (FK)

FKはCsAと作用機序が酷似しており, 細胞内の結合蛋白(FKBP12)と結合しカルシニューリン活性を阻害する. FKは年少ほど多く投与する必要があるが, 5歳未満, 5~12歳までの患児では12歳より年長の患児に比べそれぞれ2.7倍および1.9倍の投与量が必要であると報告されている⁷⁾. FKはネオール[®]に比較し, 免疫抑制能が10~100倍で強力ではあるが, 吸収が一定ではなく, 患児によってはかなり多量の投与が必要になる. Pharmacokinetic studyではネオール[®]と同様にトラフ値とAUC₀₋₁₂の相関性は少なく, C₂との相関性が高い. しかしトラフ値でのモニタリングで臨床的には十分コントロールが可能であるとされている. 日本でのFKを投与した小児腎移植の多施設試験では移植直後のトラフ値15~20ng/mLとしていた時期とトラフ値13~15ng/mLとした時期では拒絶反応発症率は変わらないが, CMV抗原血症陽性, 耐糖能異常などの副作用は明らかに減少した⁸⁾. われわれの施設でのSIMで導入する現在のFK投与

量は移植直後は0.025mg/kg/日を点滴投与し, その後経口で0.15mg/kgを2回投与してトラフ値13ng/mLを目標として, 1~3ヵ月5~10ng/mL, 3ヵ月以降は5ng/mLを目標として投与量を設定している.

④ ミクロフェノール酸 モフェチル (MMF)

MMFは代謝拮抗薬の1つであり, 代謝されたミコフェノール酸(MPA)がイノシンモノホスフェート脱素酵素(IMPDH)を抑制してT, Bリンパ球の増殖を抑制する. MPAは約40%腸肝循環をするためAUCは2峰性を示すことがあり, クリアランスは過小評価される. さらにMPAとそのグルクロン抱合体はアルブミンと結合する. 遊離されたMPAのみ薬理学的作用があるため, これを予想することは困難である. また代謝物質の役割も不明である. そのためか個体間, 個体内の変動が大きく, AUCやトラフ値がTDMとして有用かどうかはいまだ不明である. しかしWeberらは小児腎移植患者を対象にMPA AUC>30mg·hr/mL, トラフ値>1mg/Lであれば急性拒絶反応が減少すると報告された⁹⁾. またFKとMMFを併用する場合はMPA濃度が上昇すると報告され, MMF投与量はCsAと併用する場合よりも少量にする注意が必要と報告された¹⁰⁾.

われわれは併用薬がCsAでもFKでも欧米で投与されている約半量である600~800mg/m²を2回投与で行い, 下痢や嘔吐, 骨髄抑制が出現する場合は減量を考慮している(図1).

4. CsA, MPおよびFKの4剤併用療法

① 対象

平均観察期間494日(42~1,106日)の小児腎移植患者40例を対象とした. 男児は22例, 女児は18例, ドナーは母親が22例, 父親が12例,

献腎6例であった。血液型一致が33例、適合だが不一致が3例、不適合4例で、移植時年齢は平均8.4歳(10ヵ月～16歳)であった。

② 臨床的急性拒絶反応

臨床的急性拒絶反応を生じたのは40例中7例(17.5%)で1回が6例、2回が1例で、このうちOKT3を投与したのは3例であった。このうち1例はCsAからFKに変更した。

③ 有害事象

CMV アンチゲネミア陽性化は10例(25%)であり、その他アデノウイルスなどの感染症が6例認められた。CsAによると思われる多毛が4例認められ、MMFの副作用と考えられる貧血が1例に認められた。CMV感染症は肺炎などの重篤化したものはなく、移植後平均38日(25～62日)に生じていた。抗CMV抗体陰性の患児が9例で10例全例がガンシクロピルの治療に反応し、治癒した。

④ 成績

40例全員が現在まで生存しているが、1例は拒絶反応により、3ヵ月にて機能を廃絶した。ほかの39例は現在まで生着し、2年生着率は98%、生存率100%であった。ステロイドを隔日療法は22例、離脱したのは4例であった。

絶反応を生じたが、ステロイドパルスおよびDSGにて軽快した。

③ 有害事象

CMV アンチゲネミア陽性化は3例で、そのうち2例は術前抗CMV抗体陰性であった。1例は熱発により入退院をくり返した。コントロールできない嘔吐・下痢により1例はMMFからミゾリピンへ変更した。耐糖能異常は1例に認められたが、FKを減量することにより改善した。急性上気道炎が1例、細菌性腸炎が1例それぞれ認められたが、抗生物質により軽快した。

④ 成績

9例全例とも生着生存中で生着率、生存率100%であった。ステロイド隔日投与になったのは9例中5例であったが、離脱した症例はなかった。

提示

症例は1歳3ヵ月、男児。体重8.2kg、身長77.8cm、体表面積0.41m²。父親をドナーとして血液型適合腎移植を行った。免疫抑制プロトコルどおり移植前日にはFKは朝1.5mg、夕1.0mg、MMFは朝150mg、夕150mgそしてMPは12mgを投与した。SIMは10mg術直前に静注され、術中はMPを125mg点滴静注し、術直後からFKは0.24mgを24時間で点滴静注した。MPは20mgを3日間静注し、MMFは150mgを2回を300mg/日を胃管から投与した。術後3日目から下痢が始まり、6日目までMMF 150mgを2回投与していたが、下痢は悪化し脱水状態となったため補液を行い、MMF 300mg/日をMZ 50mg/日に変更した。また5日目よりFKの経口を開始したが、3mgを2回投与(6mg/日)でも血中トラフ値は6.6ng/mLと低く、FK 0.29mgを24時間点滴静注し、下

M, FK, MPおよびMMFの免疫抑制療法

① 対象

東邦大学で移植が行われた、平均観察期間633日(60～1,138日)の小児腎移植患者9例を対象とした。男児は5例、女児は4例、ドナーは母親が5例、父親が4例であった。血液型一致が5例、適合だが不一致が2例、不適合2例で、移植時年齢は平均6.9歳(1歳3ヵ月～15歳)であった。

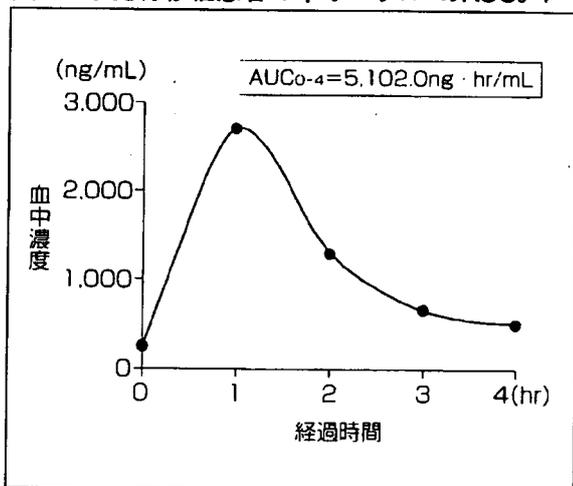
② 臨床的急性拒絶反応

血液型不適合の1例のみ(11.1%)が臨床的拒

痢が改善した後経口で6mg, 2回(12mg/日)投与したが, 血中トラフ値は7.3ng/mLと低く, FKの吸収が悪い(poor absorber)と判断し, ネオーラル®に変更した. 15日目のAUC₀₋₄は5.102ng・hr/mLと100mg, 2回(200mg/日)投与で十分な曝露量があり, C_{max}は1時間であったが(図2), ネオーラル®の吸収にとくに問題ないことが考えられた. その後C₂1,500ng/mL以上に保ち, ネオーラル®投与量を50mg/日にして1カ月でMPを4mgまで減量した. 臨床的拒絶反応はなく, CMV アンチゲネミア陰性であるが, 術後37日目に細菌性腸炎を生じた. 抗生物質により軽快したが, 尿に封入体細胞, Decoy cellが出現し, BKウイルスが検出されたが, 血中にはウイルスは存在せず, 経過をみている.

このように移植後MMFによると思われる下痢が出現する場合は, MMFの減量が必要であるが, コントロールできない場合はほかの免疫抑制薬(AZやMZ)に変更する必要もある. 下痢が高度になるとCsAやFKの吸収も悪化するため, 多量投与しても十分な血中濃度が得られず, 拒絶反応を誘発する原因にもなりかねない. とくにFKは吸収不良例があり, この症例のように1.4mg/kg/日(通常0.3mg/kg/日)

図2 小児腎移植患者のネオーラル®のAUC₀₋₄



投与しても有効な血中濃度が得られない場合は, ネオーラル®に変更する必要があると思われる. 小児の成長を考慮したステロイド早期減量プロトコルでは拒絶反応を防ぐためにCsAやFKは有効血中濃度を保持することはきわめて重要であると考えられる.

- 1) Fernandez de Gatta M, Santos-Buelga D, Dominguez-Gil et al : Immunosuppressive therapy for paediatric transplant patients. *Clin Pharmacokinet*, 41 : 115-135, 2002
- 2) Kovarik JM, Offner G, Broyer M et al : A rational dosing algorithm for basiliximab(simulect) in pediatric renal transplantation based on pharmacokinetic-dynamic evaluations. *Transplantation*, 74 : 966-971, 2002
- 3) Aikawa A, Arai K, Tajima E et al : Cyclosporin Neoral profiling in Japanese renal transplant recipients. *Transplant proc*, 33 : 3142-3145, 2001
- 4) Aikawa A, Arai K, Kawamura T et al : Can monitoring with Neoral® trough level prevent subclinical rejection in kidney transplantation. *Abstract. Am J Transplant*, 2 : 349, 2003
- 5) Thervet E, Pfeifer P, Scolari MP et al : Clinical outcomes during the first three months posttransplant in renal allograft recipients managed by C₂ monitoring of cyclosporine microemulsion. *Transplantation*, 76 : 903-908, 2003
- 6) Trompeter R, Fitzpatrick M, Hutchinson C et al : Longitudinal evaluation of the pharmacokinetics of cyclosporine microemulsion(Neoral) in pediatric renal transplant recipients and assessment of C₂ level as a marker for absorption. *Pediatr Transplant*, 7 : 282-288, 2003
- 7) Kim JS, Aviles DH, Silverstein DM et al : Effect of age, ethnicity, and glucocorticoid use on tacrolimus pharmacokinetics in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant*, 9 : 162-169, 2005
- 8) Hasegawa A, Oshima S, Takahashi K et al : Successful treatment of 115 pediatric renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppressive therapy : a 7-year multicenter study in Japan. *Transplant Proc*, 37 : 1769-1770, 2005
- 9) Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW et al : Comparison of the Emit immunoassay for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal-transplant recipients on mycophenolate mofetil therapy. *Clin Chem*, 48 : 517-525, 2002
- 10) Zucker K, Tsaroucha A, Olson L et al : Evidence that tacrolimus augments the bioavailability of mycophenolate mofetil through the inhibition of mycophenolic acid glucuronidation. *Ther Drug Monit*, 21 : 35-43, 1999

わが国における腎移植治療の現状と問題点 [小児]

本田雅敬

小児腎移植は成人とは異なり、末期腎不全の半数以上は5年以内に移植をされており、成人での移植数が極端に少ないのと異なる。その理由は小児では生体腎移植で行う症例が多いこと、発育、発達、将来への社会復帰を考慮したものである。

腎移植の現状

小児末期腎不全における腎移植

小児腎臓病学会では末期腎不全の登録制度を1998年から開始し、8年間の15歳未満計475名について現状を検討した。導入時の治療法は、腹膜透析が最多で81%を占めるが、先行的腎移植が46例(10%)であった。先行的腎移植は2002年から増加がみられ、2005年には15%を占めていた。

100透析当たりの移植数は透析2年目が23%、3年目が13%、5年目22%と多く、全移植の83%が透析3年までになされていた。生体腎移植は92%で献腎は8%であり、献腎移植が少ないことが問題であった。Kaplan-Meierでの移植率は1年目が12%、2年目が33%、3年目が46%、4年目が55%、5年目が66%、7年目72%で5年以内に半数以上が移植されていた。

移植・透析を含めた死亡率は1年目が4.4%で、5年目が10%であった。死因は心血管系疾患と感染症が多くみられた。

小児腎移植統計

小児腎移植のデータは日本移植学会で行われてきたが、小児のみのデータは1990年ころから後行われてこなかった。昨年小児腎移植臨床統計小委員会が結成され、その現状と成績が発表された。

移植数：1964～2004年に19歳以下2,031例、生体腎1,839例(93%)、献腎192例(7%)が行

われていた。移植数は1975年ころから年20例を超え、1978年から40～50例前後、1985年ころには約80例となり、1992年から1996年にかけて60例程度に減少したが、再び増加し、2000年からは約90例前後に増加した。

移植成績(生存率と生着率)：2001年までの1,751回の移植の成績を検討した。年齢は1～5歳147回(8%)、6～12歳550回(32%)、13～19歳1,044回(60%)と13歳以上が半数以上を占めた。移植回数は1,069回(97%)が1回で、複数回は3.3%であった。血液型不適合移植は88例(5%)にみられた。

年代別生存率は1964～1985年の440例、1986～1995年の646例、1995～2001年の413例について解析した。1年でそれぞれ年代別に89%、99%、99%、5年で82%、96%、98%と1986年以降著明に改善し、10年では76%、92%(1995年以降はまだ不明)であった。献腎は37例、49例、26例と少数であるが、1年で78%、96%、96%、5年は75%、94%、96%でこれも明らかに改善していた。死因は87例中、心血管系疾患16例、感染症13例、次いで悪性新生物10例が多くみられた。

生着率は年代別に1年で82%、92%、95%、5年で63%、78%、90%と年代が新しいほど改善し、10年で48%、66%であり、1995年以降の10年のデータがないが、より改善していると想像できる。献腎も1年で65%、75%、88%、5年で51%、58%、79%と1995年以降の改善の度合いが強い。生着率を年齢別で見るとどの年齢も明らかに改善し、乳幼児でも良好な成績である(表1)。

腎廃絶417例の原因は慢性拒絶反応が271例65%と最も多く、次いで急性拒絶反応が37例9%、原病再発が29例7%、ノンコンプライアンスが15例4%、感染症が11例2%であった。

表1 年齢別生着率(生体腎)

| | 年(西暦) | 症例数 | 1年 | 5年 | 10年 | 15年 |
|--------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1~5歳 | 1964~1985 | 28 | 90% | 71% | 46% | 36% |
| | 1986~1995 | 59 | 97% | 81% | 80% | 69% |
| | 1996~2001 | 43 | 93% | 93% | | |
| 6~12歳 | 1964~1985 | 143 | 88% | 65% | 46% | 31% |
| | 1986~1995 | 180 | 94% | 80% | 67% | 58% |
| | 1996~2001 | 137 | 96% | 91% | | |
| 13~19歳 | 1964~1985 | 234 | 80% | 63% | 51% | 43% |
| | 1986~1995 | 354 | 92% | 79% | 66% | 55% |
| | 1996~2001 | 208 | 97% | 89% | | |

以上から現時点では5年生着率が90%となり、半数が生着するのは20年を超えるものと想定される

腎移植の問題点

免疫抑制薬の合併症

1985年ころより免疫抑制薬として導入されたカルシニューリン阻害薬(シクロスポリン, タクロリムス)やその後導入されたMMF(ミコフェノール酸モフェチル), 抗CD25抗体により, 生着率は著しく改善してきた。しかし, 過剰免疫抑制によるウイルス感染症などの合併が増加し, 小児では特にサイトメガロウイルス, EB(Epstein-Barr)ウイルス陰性者が多く, 術後のウイルス感染対策を適切に管理する必要がある。EBウイルスの重篤な合併症のリンパ増殖疾患(posttransplantation lymphoproliferative disorder; PTL)を起こすこともある。免疫抑制薬それぞれの合併症を熟知し, 適切な薬剤モニタリングが必要であり, 小児腎移植の経験が十分な施設で行う必要がある。

原病再発

小児腎不全の約20%を占めるFSGS(focal segmental glomerulosclerosis; 巣状分節状糸球体硬化症)の再発が問題で, NAPRTCS(The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study)の報告でも明らかにFSGSの生着率は悪い。血漿交換やメチ

ルプレドニン大量療法(MPT)などが行われている。当院では他の疾患に比べ生着率は差がなくMPTでの効果は78%に認められる。

薬剤ノンコンプライアンス

小児でのノンコンプライアンスは40%あり, 移植腎喪失の7%を占めるとの報告もある。当院でのアンケート調査では「週1回以上忘れる」は50%に達し, 15%は服用していなかった。慢性拒絶と考えられているなかにも実際はノンコンプライアンスの可能性もあり, 移植腎喪失の最大の原因の1つである。思春期から青年期にかけての心理的問題や生活の不規則さが原因となる。

社会性あるいは心理的発達障害

小児は健常人と変わらない成人になるためには適切な発達が必要である。そのためには乳幼児期から学童期にかけて過保護, 過干渉にならない適切な親子関係, 劣等意識をもたない制限の少ない学校生活を送る必要がある。これは保存期, 透析期, 移植期ともに必要で特に乳幼児期に過剰な心配を両親がもつと, 移植が順調でも適切な社会復帰は難しい。

おわりに

小児は多くが移植し, 成績も非常に改善してきた。小児腎不全の新規は年間60人程度しかなく, 末期腎不全や移植管理は適切なセンターで社会復帰や心理状況まで考えた管理をして, 地域医療機関と連携する必要がある。

13. 免疫抑制薬

高橋和浩^{※1,2} 服部元史^{※2}



KEY WORDS

シクロスポリン, タクロリムス, ミコフェノール酸モフェチル, ミゾリピン, シクロフォスファミド

はじめに

免疫抑制薬は、移植医療や自己免疫疾患治療で重要な役割を担っている。本稿では外来でも使用（経口投与）する代表的な免疫抑制薬5種について解説する。

本稿で紹介する薬剤は施設によって治療プロトコールが異なったり、海外で標準的な使用法でも日本では保険適用外だったりするので注意されたい。また、併用時に注意すべき薬剤や副作用等は字数の関係で代表的なもののみを示したので、使用の際は必ず添付文書を熟読されたい。

I. シクロスポリン (CsA) (商品名：ネオーラル[®], サンディミューン[®])

本稿ではマイクロエマルジョン製剤であるネオーラルに限定して解説する。

1. 作用機序および作用を支持する知見

1) T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たすカルシニューリン (CN)

の活性化阻害薬で、リンパ球からのインターロイキン (IL)-2 に代表されるサイトカインの産生を抑制して、免疫抑制効果を発揮する。

2) 乾癬患者の皮膚をヌードマウスに移植すると、対照マウスは乾癬特有の組織所見を示すが、本剤投与マウスでは乾癬の組織学的特徴を示さない。

3) 再生不良性貧血患者骨髓細胞から樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞のin vitroにおけるコロニー形成を抑制するが、本剤はこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和する。

2. 小児における適応疾患, 用量, 併用禁忌 (表1)

液, カプセルいずれか服用可能な剤形を選択するが、両剤形の併用は避ける。

3. 保険適応外疾患での使用

血球貪食症候群：ステロイドと併用して使用される。

4. 薬物血中濃度モニタリング (TDM)

(本稿では服用n時間後の薬物血中濃度を

※1：東京女子医科大学 腎臓小児科

※2：千葉県こども病院 腎臓科 (〒266-0007 千葉県千葉市緑区辺田町579-1)

表1 シクロスポリン (CsA)

[保険収載効能]

- (1) 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 脾移植における拒絶反応の抑制
- (2) 骨髄移植における拒絶反応および移植片対宿主病の抑制
- (3) 眼症状のあるベーチェット病
- (4) 尋常性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症, 関節症性乾癬
- (5) ネフローゼ症候群 (NS) 頻回再発型あるいはステロイド抵抗性
- (6) 重症再生不良性貧血, 赤芽球癆
- (7) 全身型重症筋無力症

[保険での用法・用量]

- (1) 腎移植: 標準維持量 1日 4~6 mg/kg
- (2) 肝移植: 標準維持量 1日 5~10mg/kg
- (3) 心移植, 肺移植, 脾移植後: 標準維持量 1日 2~6 mg/kg
- (4) 骨髄移植: 移植 1 日前から 1 日量 6~12mg/kg を 3~6 か月間継続し, その後徐々に減量・中止
- (5) ベーチェット病: 標準維持量 1日 3~5 mg/kg
- (6) 乾癬: 標準維持量 1日 3mg/kg
- (7) 再生不良性貧血: 1 日量 6 mg/kg
- (8) 全身型重症筋無力症: 1 日量 5 mg/kg で開始, 維持量 3 mg/kg
- (9) NS: 頻回再発型 小児 1 日量 2.5mg/kg, ステロイド抵抗性 小児 1 日量 5 mg/kg

[原則禁忌] 神経ベーチェット病の患者

[慎重投与]

- (1) 腎機能, 肝機能, 脾機能障害のある患者
- (2) 高血圧症の患者
- (3) 感染症患者
- (4) 悪性腫瘍またはその既往歴のある患者
- (5) PUVA療法 (紫外線A波による治療) 中の患者=PUVA療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険

[併用禁忌] 生ワクチン, タクロリムス, ピタバスタチン・ロスバスタチン, ポセタン

[併用でCsA血中濃度に影響する薬剤]

■CsA血中濃度が上昇

| | |
|--------------|-------------|
| カルシウム拮抗薬 | マクロライド系抗生物質 |
| クロラムフェニコール | アゾール系抗真菌薬 |
| ノルフロキサシン | アロプリノール |
| イマチニブ | アセタゾラミド |
| グレープフルーツジュース | |

■CsA血中濃度が下降

| | |
|---------|-----------------------------------|
| リファンピシン | 抗てんかん薬 (フェノバルビタール・フェニトイン・カルバマゼピン) |
|---------|-----------------------------------|

[代表的な副作用]

- (1) 腎障害: 副作用として高頻度に見られる
- (2) 高カリウム血症
- (3) 中枢神経系障害: 脳症
- (4) ベーチェット病患者での神経ベーチェット病症状
- (5) 感染症: 細菌, 真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症
- (6) 悪性リンパ腫, リンパ増殖性疾患, 悪性腫瘍
- (7) 振戦
- (8) 全身型重症筋無力症におけるクリーゼ
- (9) 多毛: 使用疾患によるが, 小児では 3~23%
- (10) 高脂血症

Cn と表記する)

“Hit and away” 型の薬剤であり, 十分な免疫抑制効果を得るため薬物血中濃度の peak をつくる必要がある。

ネオールは食事による吸収への影響をうけにくくするように開発された製剤だが, 実際は食事による影響があるため, TDM は食事と内服の時間関係を一定にして測定する。