

論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 薬 第 206 号	氏 名	山口 佳津騎
学位論文題目	移植に伴う免疫抑制療法における医薬品適正使用に向けた臨床薬物動態学的検討		
<p>近年、本邦における腎移植および造血幹細胞移植は増加傾向にある。これらの移植に伴う免疫抑制療法においては、移植後合併症の予防を目的とした免疫抑制剤の調節が予後向上において不可欠である。腎移植においては、以前はタクロリムス (TAC) およびシクロスポリンといったカルシニューリン阻害剤のみが Therapeutic Drug Monitoring (TDM) の保険適応薬剤であったが、平成 24 年度の診療報酬改定でミコフェノール酸モフェチル (MMF) が特定薬剤治療管理料の算定対象薬剤に追加され、今後さらなる治療成績の向上が期待されている。すでに MMF の活性代謝物であるミコフェノール酸 (MPA) の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-12h}) は、臨床効果や拒絶反応を予測する有効なパラメータとなることが示唆されているが、AUC_{0-12h} の算出に頻回の採血を要することが臨床で大きな問題である。そこでまず本研究では、患者や医療従事者にとってより負担が少ない免疫抑制療法の実現を目的として、MPA-AUC_{0-12h} をより少ない採血点から推定する方法を検討した。その結果、生体腎移植導入期の日本人患者を対象とした、近年販売されたタクロリムス徐放性製剤 (ER-TAC) 併用下の場合における MPA-AUC_{0-12h} の推定方法として、より採血時間を短縮した簡易的な AUC (AUC_{0-1h}、AUC_{0-2h}、AUC_{0-4h})、特に AUC_{0-4h} を用いることの有用性が示唆された。さらに、トラフ値 (C_0) 単独および C_0 を含めた 2 点から MPA-AUC_{0-12h} を推定する Limited Sampling Strategy (LSS) の検討では、生体腎移植前、移植後 1 ヶ月、移植後 3 ヶ月といった移植経過にかかわらず、C_0 単独よりも 2 点を用いた方が良好な推定性を示すことが示唆された。特に C_0 に加えることで最も推定性が良くなる採血点は、移植経過別にみると移植前、移植後 1 ヶ月、移植後 3 ヶ月月でそれぞれ C_4、C_4、C_6 であった。また、移植前と比較すると、移植後の推定性は悪くなる傾向が認められたが、MPA の体内動態への影響因子として腎機能 (the reciprocal of the serum creatinine : $1/Scr$) と血清アルブミン (Alb) 値に着目したところ、移植前と移植後では $1/Scr$、Alb の有意な変動を認めた。これらの結果は、低負担かつ有効な MPA のモニタリングの臨床応用に対して有益な情報を与えるものと考えられる。</p> <p>一方、本研究では造血幹細胞移植後の免疫抑制療法において、血中 TAC 濃度が治療域上限付近にもかかわらず脳症を発症した一例についても報告した。腎移植同様、造血幹細胞移植においても TAC の TDM は日常診療として実施されるが、TAC による脳症発症のメカニズムや発症と血中 TAC 濃度の関連性は十分に解明されていない。本患者では、併用薬のニフェジピンによる血中 TAC 濃度の上昇や P 糖蛋白の阻害作用による TAC の脳移行性の亢進、さらにステロイド使用歴および抗がん剤治療に伴う身体的侵襲といったものがリスクファクターとして考察された。本症例は一症例に過ぎないが、脳症予防に対して血中 TAC 濃度はひとつの指標にはなるものの、一方でその他のリスクファクターにも十分に注意を払わなければならないことを再認識させるものである。こうした貴重な症例の蓄積は、臨床において未解明の事象を明らかにするために必要不可欠と考える。</p>			