

第18回 日本臨床薬理学会 1997年12月11~12日 東京

## シクロスポリン血中濃度-時間曲線下面積による 腎移植後の急性拒絶反応抑制の検討

鈴木吉成\*<sup>1</sup> 浦野公彦\*<sup>1</sup> 加藤安宏\*<sup>1</sup>  
橋本久邦\*<sup>1</sup> 石川 晃\*<sup>2</sup> 藤田公生\*<sup>2</sup>

### 【目的】

シクロスポリン(CsA)は腎、骨髄移植後の免疫抑制剤として繁用されているが、その体内動態に大きな個体間変動及び個体内変動が認められる。腎移植後の急性拒絶反応及び腎毒性を低下させるために薬物濃度モニタリング(TDM)は必須である。しかし、TDM実施下においても依然CsAによる腎毒性の発生率は17%あると言われている。従って、我々はCsAについては正確な薬物動態を解析し、毒性あるいは薬効の指標を検討するために入院患者につき、可能な限り1日3点の採血を実施している。

今回は、TDMによりCsAの腎毒性を軽減できたか、急性拒絶反応抑制に有効であったかを調査した。

また、1日3点の測定より求めた血中濃度-時間曲線下面積(AUC ng/ml/h)または朝のトラフ値(C<sub>min</sub> ng/ml)と投与量DR(mg/kg/12h)の関係を解析した。更に、平均血中濃度(C<sub>ss</sub> ng/ml)によるCsA薬物治療ガイドラインについて考察したので報告する。

### 【方法】

当院泌尿器科で腎移植を受けた患者171人(生体腎101人、死体腎70人)を対象とした。調査期間をI期('87年まで、RIA法、外注測定)、II期('93年まで、FPIA法、泌尿器科測定)及びIII期('96年まで、FPIA法、薬剤部測定)に分け、臨床所見による腎毒性及び急性拒絶反応の出現頻度を調査

した。CsAの腎毒性の臨床所見として、血清K値1.0%(0.2mEq/ml)上昇、血清CRE値10%上昇、CsAトラフ値300ng/ml以上(I期では生検も併用、ただし生検による腎毒性の判定は当院ではI期以降ほとんど実施されていない。)を基準とした。また、急性拒絶反応についても主に発熱、浮腫、腎機能低下などの臨床所見を基準とした。有意差検定は $\chi^2$ 乗検定(危険率0.05)を用いた。CsAの薬物動態は一部の例で、1コンパートメントモデル(1com)で解析できないことがあるため、III期における入院患者ではCsA血中濃度を1日3点採血し、台形則によるAUC(0-12h)を求めた(AUC[Ob])。また動態解析によりAUC(0-12h)を求める(AUC[Th])ことができた例について、AUC[Ob]と比較した。更に、AUC[Ob]またはC<sub>min</sub>とDRとの関係を最小2乗法を用い、性発現頻度が高い要因であることも指摘されている。なお生体腎と比較して有意に死体腎の腎毒性発現頻度は高いが、これは移植直後の腎機能の変動が死体腎に多いためと推定された。腎機能が回復すれば生体腎、死体腎に有意差は認められなかった。I期の腎毒性と急性拒絶反応との関連性の結果より、腎毒性発生が必ずしも急性拒絶反応に進展していないことを示唆している。TDMはCsAによる腎毒性発現の低下に寄与したと考えるが、依然、急性拒絶反応は43%~56%出現している。AUCとC<sub>min</sub>とは有意な相関を認めしたが、治療域(100~200ng/ml)におけるバラツキは大きく、C<sub>min</sub>によるTDMは急性拒絶反応抑制に十分寄与していないと考える。即ち、通常臓器移植後の投与量が1日10mg/kg程度から開始されるが、この時期の薬物動態は

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学病院薬剤部  
〒431-3192 浜松市半田町 3600

\*<sup>2</sup> 浜松医科大学泌尿器科

Tab. 1 定常状態時の平均血中濃度によるシクロスポリン治療ガイドライン

期間	トラフ値	Present study		Grevel J et al.	
		Css	DR	Css	DR
		ng/ml	mg/kg/12h	ng/ml	mg/24h
1ヶ月以内	150~250	580~860	3~3.3	500	750~800
1~2ヶ月	150~200	580~720	3~3.2	400	575~700
2~3ヶ月	100	440	2.6	400	475~575
3ヶ月	100以下	440以下	2.6以下	350~300	400~475

DR:Dose rate

ref. Clin. Pharmacol. Ther., 53:651-660(1993).

直線回帰及びミカエリス・メンテン式により解析した。同様に平均血中濃度C<sub>ss</sub>(ng/ml)とDRとの関係も解析した。

## 【結果】

I期における腎毒性・急性拒絶反応について、K値上昇が28例中25例(89%)と極めて高い頻度であった。CsA血中濃度のコントロールも47%は不良であった。生検によるCsA腎毒性の頻度は、生体腎で48.7%、死体腎で61.5%であり、死体腎で有意に高い傾向が認められた。また、急性拒絶反応の発生率は50%であった。

腎毒性の臨床所見として血清K値(I期:89%, II期:24%, III期:17%), s CRE値(I期:43%, II期:57%, III期:25%), CsAトラフ値異常(I期:47%, II期:57%, III期:33%)を期間別に比較した結果、いずれもIII期で最も発現頻度の低いことが明らかとなった。III期でlcomで解析できた39例について、AUC[Ob](x ng/ml/h)とAUC[Th](y ng/ml/h)とは良好な直線関係が認められた( $y=1.06x + 1082, r=0.954$ )。DRとC<sub>min</sub>あるいはAUC[Ob]との1次回帰式による相関(r)はそれぞれ0.390, 0.570と低く、両者とも投与量の増加に伴い急激なC<sub>min</sub>, AUC[Ob]の上昇が認められた。特に1日5 mg/kg以上でその傾向が著明で、ミカエリス・メンテン式による解析(1)が妥当であった。

$$DR = \frac{4.83 \times AUC[Ob]}{4560 + AUC[Ob]} \quad \dots (1)$$

同様に、平均血中濃度C<sub>ss</sub>(ng/ml)と投与量DR(m

g/kg/12h)の関係は式2のように求めることができた。

$$DR = \frac{4.83 \times C_{ss}}{380 + C_{ss}} \quad \dots (2)$$

## 【考察】

腎毒性の発現頻度は薬剤部がTDMに関与したIII期が有意に低い結果が得られた。I期では外注による測定結果を直ちに投与量変更に反映できず、II期までは血中濃度測定のみにより止まり薬物動態解析に至っていないことが有意差の要因であると考えられる。しかし、CsA導入初期(I期)では、本薬剤の投与方法や、副作用に対する情報量の不足も腎毒性1, 2が示すように、代謝に飽和が見られる用量であり、これから僅かな減量でも急激なAUC, C<sub>ss</sub>の低下が予測される。術後の高用量からの減量時は薬効不十分に陥りやすく急性拒絶反応の危険性が増すと示唆された。GrevelらもCsAの治療領域における代謝の飽和を指摘し、C<sub>ss</sub>によるガイドラインを提唱している(Clin. Pharmacol. Ther., 53:651-660, 1993)。これまでのトラフ値によるガイドラインを今回の結果にあてはめるとTab. 1のようになる。AUCまたはC<sub>ss</sub>によるガイドラインの妥当性について今後詳細に検討する予定である。