



Associations between plasma hydroxylated metabolite of itraconazole and serum creatinine in patients with a hematopoietic or immune-related disorder

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 井元, 優美 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003818

論文審査の結果の要旨

イトラコナゾール (ITZ) は、主に血液疾患や免疫関連疾患に対して真菌感染症の治療及び予防に用いられる。近年、*in vitro* において ITZ と主要活性代謝物 (OH-ITZ) が腎臓に多く発現する H⁺/有機カチオンアンチポータ (MATE) 1 を阻害することが報告された。しかし、臨床においては、MATE1 に対して ITZ 及び OH-ITZ の阻害効果を評価した報告はない。そこで、申請者は浜松医科大学医学部附属病院において、ITZ 内用液を服用している血液疾患または免疫関連疾患の患者 40 名を対象として、血漿中 ITZ 及び OH-ITZ の総濃度 (Total) 及び遊離形濃度 (Free) を測定した。さらにそれらの測定値と腎機能マーカー (血清クレアチニン値: Cr、血清シスタチン C 値: cycC) との関係を検討した。ITZ (200 mg/日) を 14 日以上継続服用している患者において、最終内服から 12 時間後の血液を用いた。血漿中 ITZ 及び OH-ITZ の総濃度 (Total ITZ、Total OH-ITZ) および遊離形濃度 (Free ITZ、Free OH-ITZ) は LC-MS/MS 法により測定した。結果として、ITZ 投与後に Cr 上昇の傾向が認められた。Cr は Free OH-ITZ との間に正の相関が認められたが、Total ITZ、Total OH-ITZ、Free ITZ との間には相関が確認されなかった。一方、cycC はどの血中濃度との間にも相関は認められなかった。また、Cr の ITZ 投与後/前の比は Free OH-ITZ と正の相関を示した。これらの結果から、Free OH-ITZ が MATE1 を阻害することで、Cr が上昇することが考えられた。ITZ 投与により Cr の上昇が認められたことから、ITZ 服用患者では Cr を腎機能評価に用いる場合、腎機能が低く評価されている可能性が示された。

審査委員会は、ITZ 投与患者において、Cr を用いた腎機能評価は慎重に行う必要があることを示したことを高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 梅村 和夫

副査 堀井 俊伸

副査 大塚 篤史