

学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	16D722	氏名	中村 英祐
論文題目	Transplant Prognosis in Kidney Transplant Recipients with Diabetes under Mycophenolic Acid-Focused Therapeutic Drug Monitoring		
(論文要旨)			
<p>【背景】 糖尿病性腎症は2型糖尿病の主要な合併症であり、本邦における透析導入原因の約42%を占め、透析導入原因の第1位となっている。しかしながら、生体腎移植実施症例における糖尿病性腎症を原疾患とする割合は全体の約19%と低率に留まっている。この要因としては、糖尿病患者では心血管病の有病率や感染症リスクが高い事などから、グラフト生着率や生存率低下の懸念から、腎代替療法選択の際に、腎移植の提示を躊躇してしまう傾向がある事が挙げられる。このため、糖尿病性腎症を原疾患とする腎移植患者のグラフト生着率、生存率をより改善させるためには、免疫抑制剤の血中濃度を適切に維持し、副作用を最小限に抑える事が重要である。</p> <p>現在、腎移植においてはステロイド、カルシニューリン阻害薬(CNI)、代謝拮抗薬、抗体製剤の4種類の免疫抑制剤が使用されているが、この中で代謝拮抗薬の約90%を占める薬剤がモコフェノール酸モフェチル(MMF)である。MMFはミコフェノール酸(MPA)のプロドラッグで、トラフ値とAUC(血中濃度・時間曲線下面積)が相関せず、TDM(薬物血中濃度モニタリング)が必要な薬剤である。実際、腎移植において、MPAの固定用量とTDM管理下用量調整を比較した先行研究では、TDM管理下用量調整を行った群で、急性拒絶反応(AR)の発生率を有意に減少させると報告されている。また糖尿病患者では非糖尿病患者と比べ腸管運動が低下しているため薬物の吸収が遅延し、MPAの最高血中濃度到達時間(Tmax)が延長すると報告されている。しかしながら、薬物吸収遅延と生存率・生着率、移植腎機能との関連に関しては明らかにされていない。本研究では、糖尿病レシピエントに対する生体腎移植患者のMPA薬物動態の特徴と移植成績との関連を検証した。</p>			
<p>【方法】 2003年8月～2013年3月の間に、当院で生体腎移植を施行した91例のレシピエントのうち、CNIおよびMPAの血中濃度を測定した64例を糖尿病群(15例)、非糖尿病群(49例)に分類し、MPAの薬物動態(トラフ値、Tmax、最高血中濃度(Cmax)、AUC)と生存率・生着率、移植腎機能、AR発生率について比較検討した。尚、MPAの血中濃度測定はシーメンスヘルスケア社のViva-ETMシステムを用いて行った。バンフ分類におけるARもしくはボーダーラインと診断した場合をARとした。MMFの投与量はAUCの結果から40-70g/h/mlになるように用量調整した。</p>			
<p>【結果】 糖尿病群は非糖尿病群と比較し年齢、性別、肥満度、透析歴、血清クレアチニン値、MMFの容量、CNIの併用割合とその用量、ステロイドの用量は同等であった。移植後3週において、糖尿病群は非糖尿病群と比較して、MPAのトラフ値、Cmax、AUC、dose-normalized AUCは同等であったが、Tmax(h)は延長していた(3.5 h vs 2.3 h, $p=0.02$)。移植後3か月の時点では糖尿病群でTmax(h)の延長(2.8 h vs 1.9 h, $p=0.02$)とCmax(mg/L)の低下(8.2 mg/L vs 11.5 mg/L, $p=0.04$)がみられた。しかしMPAのAUC₀₋₁₂には有意な差はなかった。糖尿病群と非糖尿病群の移植腎機能とAR発生率は同等であった。また、78%(50人)がMMFの容量を変更したが、糖尿病群と非糖尿病群で変更割合に関して有意差はなかった。</p>			
<p>【結論】 糖尿病患者に対する腎移植ではMPAの薬物吸収遅延を認めるが、TDMを行い、AUCを目標範囲内にコントロールする事で、他の原疾患の患者と遜色ない移植腎機能やAR発生率となることが示された。</p>			

掲 載 誌 名	Journal of Personalized Medicine 第 卷, 第 号		
(公表予定) 掲 載 年 月	掲載 2021 年 11 月	出版社 (等) 名	MDPI.
Peer Review	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。