




報告番号

香大医博甲 第 836 号

様式 107

学位論文審査の結果の要旨

令和 5年 1月 26日

審査委員	主査	村尾 孝児 		
	副主査	岡崎 圭一 		
	副主査	小坂 信二 		
願出者	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			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)	

【要旨】

【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。

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。

【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-E™システムを用いて行った。パンプ分類における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。

【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 8 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。

【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。

本研究に関わる学位論文審査委員会は令和 5 年 1 月 26 日に行われた。

本研究は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、糖尿病以外を原疾患とする患者と比較し、移植腎機能や急性拒絶反応発症率は差がない事を示したもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は、糖尿病患者に対する MPA の薬物動態を考える上で意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士 (医学) の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては

1. 比較的古いデータであったが、その理由および現代の治療と異なる点は？
2. AR 発症率に関して、サンプルサイズ的に同等とは言えなく、非劣性とは言えないのでは？
3. 長期的には非糖尿病群と比較した移植腎予後はどのようにになると予想されるか？
4. TDM 測定ポイントの根拠や、1 年以降での TDM はどうなっているか？
5. 他の薬剤においても糖尿病性自律神経障害による吸収遅延はあり得るか？
6. 臍腎同時移植において MPA の薬物動態はどのようにになると予想されるか？
7. TDM 測定時のコンプライアンス/アドヒアランスはどうだったか？
8. 併用薬が AUC に与える影響は？
9. 糖尿病群における吸収遅延の原因は何か？
10. GLP-1 アナログ製剤は腸蠕動に影響を与えるが、使用率が増えていれば試験結果に影響は出ないか？
11. 糖尿病患者では大血管障害が増加するが、その事と腸管吸収の関連性はあるか？
12. TDM の保険適応は？

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に回答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲載誌名	Journal of Personalized Medicine 第 巻, 第 号		
(公表予定) 掲載年月	2021年 11月	出版社 (等) 名	MDPI

(備考) 要旨は、1, 500 字以内にまとめてください。