

学位論文の要旨

| | | |
|---|----|-------|
| 生命医工学専攻 生命工学分野 小児科学 | 氏名 | 丸山 悠太 |
| 題目 Factors affecting day-to-day variations in tacrolimus concentration among children and young adults undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (小児および若年成人における同種造血幹細胞移植時のタクロリムス血中濃度の変動に影響を与える因子の検討) | | |
| 要旨 【背景】 タクロリムス(Tacrolimus ; 以下 Tac)は同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) における移植片対宿主病 (GVHD) の予防として広く使用される免疫抑制剤である。有効血中濃度の範囲が狭く、血中濃度高値は電解質異常、高血圧、神経毒性などの副作用発生に関連し、低値は GVHD のリスクを増加させるため治療薬物モニタリングに基づく用量調節が必須である。Tac の代謝は、CYP3A4 関連薬剤や免疫抑制剤の併用、年齢、患者の状態などの影響を受けることが報告されている。近年、赤血球濃縮製剤 (RCC) の輸血も Tac 血中濃度の上昇に関係する事が報告されている。しかしながら、Tac 血中濃度に影響を与える因子を総合的に評価した報告は無く、それぞれの因子がどの程度 Tac 血中濃度に影響を与えるか十分には分かっていない。 【目的・方法】 本研究は allo-HSCT 後に Tac 持続点滴を受けた小児および若年成人を対象に、Tac 血中濃度の日内変動に影響を与える要因を調査することを主な目的とした。副次的な目的として、Tac 血中濃度の急激な変動 (20%以上) を引き起こす要因を特定することとした。 2009年1月から2021年12月までに信州大学医学部附属病院小児科で allo-HSCT 後に Tac 持続静注を受けた25歳未満の小児・若年成人患者123名の後ろ向きコホート研究である。allo-HSCT 後 Tac 血中濃度が7ng/mL以上となった初日から移植後28日目において、Tac の投与量を変更していない連続する2日を選択し、その間の Tac 血中濃度およびヘマトクリット値と以下の項目を収集した。評価項目：発熱の出現、発熱の持続、解熱、CYP3A4 関連薬物の投与開始、免疫抑制剤の投与開始、輸血(RCC、濃厚血小板[PC])、Tac 投与ルートの交換。Tac 血中濃度は全血を用いて測定した。 Tac 血中濃度の変動に影響を与える要因の解析には独立 t 検定による単変量解析および重回帰分析による多変量解析を行った。Tac 血中濃度の急激な変動を引き起こす要因を特定するためにロジスティック回帰を用いた多変量解析を行った。 【結果】 Tac 投与量を変更していない計1315のポイントを解析対象として抽出した。Tac 血中濃度は、RCC 輸血 (partial regression coefficient [B]: 25.403, 95% confidence interval [CI]: 22.75-28.06, $p < 0.0001$)、メトトレキサート投与 (B: 3.732, 95% CI: 0.69-6.77, $p = 0.0162$)、発熱の持続 (B: 5.594, 95% CI: 1.64-9.55, $p = 0.0056$)、解熱 (B: 7.500, 95% CI: 3.47-11.53, $p = 0.0003$) で有意に増加していた。一方、PC 輸血 (B: -4.094, 95% CI: -5.63--2.56, $p < 0.0001$)、発熱の出現 (B: -4.674, 95% CI: -8.79--0.56, $p = 0.0261$)、Tac 投与ルートの交換 (B: -18.845, 95% CI: -29.81--7.88, $p = 0.0008$) では血中濃度が有意に低下していた。 Tac 血中濃度の急激な上昇は、低体重、RCC 輸血、メトトレキサート投与、発熱の持続、解熱と関連していた。一方、低体重、PC 輸血、Tac 投与ルートの交換は急激な血中濃度の低下と関連していた。また、タクロリムス血中濃度の変動とヘマトクリットの変動の間に、有意な相関関係を認めた ($r = 0.556$, $p < 0.0001$)。 | | |

【考察】

RCC 輸血とそれに伴うヘマトクリット値の上昇は、Tac 血中濃度の上昇に強い影響を与えることが分かった。また、PC 輸血が Tac 血中濃度の低下に関係していることが本研究で初めて明らかとなった。投与された Tac の約 85% が赤血球と結合するため、全血を用いて測定されている Tac 血中濃度はヘマトクリット値により大きな影響を受けていると推測される。ただしヘマトクリット値の変動に伴う Tac 血中濃度の変動は表面上の変動であるため、ヘマトクリット値の変動を最小限にするような診療を行う必要があると考えられた。

本研究では、CYP3A4 関連薬剤やステロイド投与などは Tac 血中濃度に有意な影響を与えていなかった。投与開始直後のため Tac 代謝への影響が少なかったと推測された。

【結論】

RCC および PC の輸血、発熱、メトトレキサート投与、Tac 投与ルートの変換は、Tac 血中濃度の変動に影響を及ぼす独立した要因であった。上記の因子に加え低体重は Tac 血中濃度の急激な変動の因子であった。これらの知見は allo-HSCT における Tac 血中濃度のより適切な管理に寄与すると考えられた。

研究指導者 信州大学医学部教授 中沢 洋三
研究場所 信州大学医学部 小児医学教室