

41 サイクロスポリンの血中濃度管理に苦慮した生体腎移植（1型糖尿病：IDDM）の1例

長野赤十字病院 腎臓内科
長野赤十字病院 泌尿器科

出浦 正、市川 透、徳永真一
今尾哲也、天野俊康、竹前克朗

【結言】今回我々は、IDDM（1型糖尿病）を原疾患とする慢性腎不全患者に対し生体腎移植を施行し、サイクロスポリンの内服時間を変更することで、良好な血中濃度管理を行い得た症例を経験したので報告する。

【症例】

患者：男性 43歳

主訴：生体腎移植目的入院

家族歴：脳梗塞（父方の祖父）、膠原病（RA 母）、糖尿病なし

既往歴：腹部手術歴あり（CAPD用カテーテル挿入術）、アレルギーなし、輸血歴なし、喫煙歴なし、機会飲酒、職業 理学療法士

現病歴：昭和52年（19歳）IDDMを発症しS病院に入院し始めた。その後腎不全が進行し平成9年2月24日CAPD導入。平成15年4月、平成17年3月の2回腹膜炎に罹患、平成17年3月23日CAPD用カテーテルを抜去し血液透析に移行した。平成17年1月25日父をドナーとするABO血液型一致生体腎移植を希望し当科を紹介受診、5月10日から17日まで腎移植の為の術前検査目的の入院、諸検査の結果移植術は可能と判断した。7月15日生体腎移植目的にて当科に入院となった。

入院時現症：身長170.0cm、体重61.75kg、血圧164/98mmHg、脈拍92bpm整、体温36.7℃、皮膚に出血斑点、皮下結節なし、結膜に軽度貧血を認めるも黄疸なし、表在リンパ節を触知しない、甲状腺触知せず、口腔内異常なし、胸部：呼吸音正常、ラ音なし、心雑音聴取せず、腹部：平坦、腸音正常、肝脾腎触知せず、

*別刷請求先：出浦 正 〒380-8582

長野市若里5-22-1 長野赤十字病院第三内科

CAPDの手術創あり、下腿浮腫なし

検査所見：Blood type: O Rh+ (ABO compatible)、HLA: one haploidentical、LCT-Tw 陰性、CBC: WBC 2940/mm³、RBC 352 万/mm³、Hb 10.5g/dl、Hct 33.0%、Plt 16.1 万/mm³、Hemostasis: PT12.4sec、APTT 35.4sec、Fib 193mg/dl、Chemistry: GOT 9IU/L、GPT 7IU/L、LDH 168IU/L、A LP 277IU/L、T-Bil 0.2mg/dl、T-Chol 166mg/dl、TG 144mg/dl、Amy 57IU/L、CK 66IU/L、TP 6.1g/dL、Alb 4.0g/dL、BUN 60.1mg/dL、Cr 11.21mg/dL、UA 5.9mg/dl、Na 134mEq/L、K 5.6mEq/L、Cl 101mEq/L、Ca 10.2mg/dL、P 6.5mg/dL、HbA1c 5.4%、Serology: CRP 0.04mg/dl、インスリン抗体16(<7)、抗GAD抗体(-)、Endocrine: intact-PTH 330pg/ml、頭部CT: 脳梗塞巣なし、頸部エコー: 頸動脈の軽い動脈硬化、軽度副甲状腺腫大あり、腹部ドップラーエコー: 腸骨動脈の血流を確認、Chest X-P: CTR 44.6%、ECG: LVH、眼底: 糖尿病性網膜症に対し汎網膜光凝固術済み
入院後の経過：図1（経過表）の上半分は投与された免疫抑制剤を示す。上から順にミコフェノール酸（MMF）、サイクロスポリン（CsA）の経口投与と持続静注、ソルメドロールの点滴及びメドロールの内服、抗CD25モノクローナル抗体の点滴を示す。

7月16日（手術5日前）よりCsA300mg（一日あたり5mg/kg）を9時、21時の内服で開始したが、7月19日の血中濃度はC0（内服直前の濃度；トラフ値）124ng/ml、C2（内服2時間後の濃度）142ng/mlとトラフ値の低値に加え、C2にpeakの形成が見られなかった。そこで、術後1週間は一日あたり3mg/kgのCsAの持続静注を行った。

平成17年7月21日生体腎移植術を施行し、内視鏡下にドナー腎を摘出したが、温阻血時間は2分0秒、

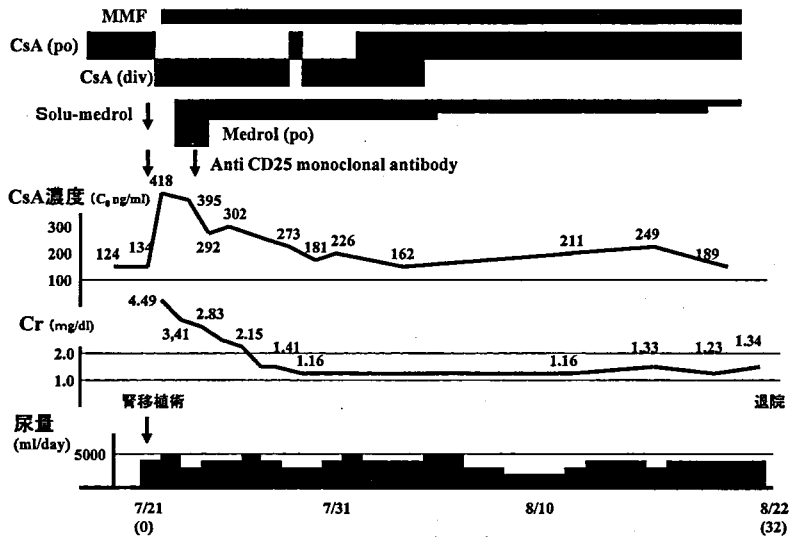


図1 経過表

総阻血時間は 51 分 56 秒で初尿を declamp 後 14 分で認めた。しかし移植術翌日午後 6 時より急激に尿量が減少し、急性液性拒絶反応の可能性も考えられたが、超音波検査上、移植腎の水腎を認めず、また移植腎皮質、移植動脈の血流も良好であったためその可能性は低いと判断、CsA による薬剤性腎障害と考えた。CsA の投与量を減らしたところ、Cr 値は 7 月 28 日には 1.16mg/dl まで低下した。7 月 29 日(術後 8 日目)より CsA を術前同様に経口投与のみに変更したところ、C₀ 181ng/ml、C₂ 151ng/ml とともに低値で peak の形成も認めなかったため、7 月 31 日(術後 10 日目)より再び持続静注に変更した。そこで 8 月 2 日(術後 12 日目)から持続点滴静注に食前 1 時間の経口投与(200mg、3.4mg/kg)を併用する形で、CsA を投与したところ、8 月 4 日(術後 14 日目)には、Pharmacokinetic study (PK study) にて良好な Profile を得た。そこで CsA を食前の経口投与のみとしたところ、退院直前の PKstudy でも C₂ にピークを認める良好な Profile を得ることができた。

図 2 は CsA 内服後の血中濃度で C₀ は内服直前、C₁ は内服後 1 時間の血中濃度を示す。術前の 7 月 19 日、術後持続静注から経口投与に変更した 7 月 28 日、持続静注に食前投与を併用した 8 月 4 日、退院直前 8 月

19 日の食前投与と単独時を各々示している。尚、AUC₀₋₄ は 8 月 4 日 1965ng·hour/mL、8 月 19 日 2490 ng·hour/mL であった。その他拒絶反応、感染症、外科的合併症もなく、術後 32 日目 Cr 値 1.34 にて退院となった。

【考察】シクロスポリンの副作用の発現はその血中濃度の依存し、中毒域と治療域が近いことが問題となる。またその体内動態の個体間変動が大きく、薬物間相互作用を受ける可能性が大きいことから、適正使用を行う上で血中濃度の測定が必須である。本来、サイクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤であるネオーラルはサンディミュンに比べ、胆汁酸の有無にかかわらず吸収が速やかで食事の影響による吸収の変動が受けにくいとされている。しかし、実際は食後投与より食前の投与のほうがその吸収は良好とする報告がある¹⁾。もともと糖尿病患者は CsA の吸収不良例が多いとされる^{2), 3)}。その理由として、移植前から存在している糖尿病性胃腸症、胆汁分泌不良、微小循環障害、脂肪代謝障害等が関与している可能性が考えられているが詳細は不明である。

今回、これらの文献を元に食前投与に切り替えたところ PK study にて良好な Profile が得られた。ネオーラルはサンディミュンと違いもともと胆汁酸の有無

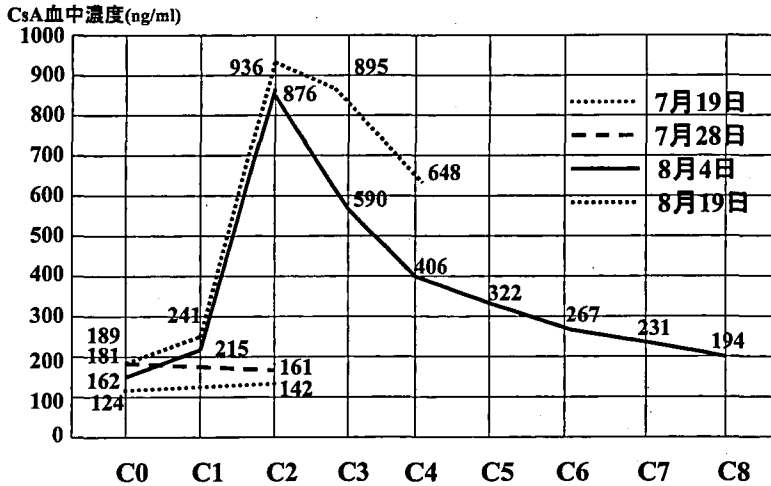


図2 CsAのPharmacokinetic study

に依存しないため、胃内容とともに胃の滞在する時間が短縮されることで顕著な吸収の改善が得られた可能性を考えた。今後、CsAの吸収不良例は必ずしも本症例のように原疾患が糖尿病でない症例に対しても、移植時の同剤の投与法を食前投与とすることで対応できる可能性が考えられた。

【結語】糖尿病腎症による腎移植症例にCsAを投与する場合、食前投与を行うことでCsAの血中濃度をコントロールできる可能性が考えられた。

【文献】1) Kimikawa M, et al. :Effective oral administration of tacrolimus in renal transplant recipients. *Clinical Transplantation* 15, 324-329, 20012) Aleksandra S et al. :Cyclosporine (Sandimmun) pharmacokinetics in renal allograft recipients with diabetes mellitus. *Polish J of Immunology* 20, 437-439, 1995

3) Serafinowicz A et al. Cyclosporine Pharmacokinetics in Renal Allograft Recipients with Diabetes Mellitus Treated with Sandimmune and Sandimmune Neoral. *Transplantation Proceedings* 28, 3140-3141, 1996