

## 腎移植患者におけるミコフェノール酸モフェチル投与量と サイトメガロウイルス感染及び下痢発現との関係

戸田貴大,<sup>\*,a</sup> 元木 孝,<sup>a</sup> 黒澤菜穂子,<sup>a</sup> 大和田榮治,<sup>a</sup> 阿知波一人,<sup>b</sup>  
結城祥充,<sup>b</sup> 唯野貢司,<sup>b</sup> 高橋保志,<sup>b</sup> 下田直彦,<sup>c</sup>  
新藤純理,<sup>c</sup> 原田 浩,<sup>c</sup> 関 利盛,<sup>c</sup> 平野哲夫<sup>c</sup>

### The Relationship between Dose of Mycophenolate Mofetil and the Occurrence of Cytomegalovirus Infection and Diarrhea in Renal Transplant Recipients

Takaki TODA,<sup>\*,a</sup> Takashi MOTOKI,<sup>a</sup> Nahoko KUROSAWA,<sup>a</sup> Eiji OWADA,<sup>a</sup> Kazuhito ACHIWA,<sup>b</sup>  
Yoshimitsu YUHKI,<sup>b</sup> Kohji TADANO,<sup>b</sup> Yasushi TAKAHASHI,<sup>b</sup> Naohiko SHIMODA,<sup>c</sup>  
Junri SHINDO,<sup>c</sup> Hiroshi HARADA,<sup>c</sup> Toshimori SEKI,<sup>c</sup> and Tetsuo HIRANO<sup>c</sup>

Department of Pharmacy, Hokkaido College of Pharmacy,<sup>a</sup> 7-1 Katsuraoka-cho, Otaru 047-0264, Japan,  
and Department of Pharmacy,<sup>b</sup> and Department of Renal Transplantation,<sup>c</sup> Sapporo City General  
Hospital, 1-1 Kita-11-jo Nishi-13-chome, Chuo-ku, Sapporo 060-8604, Japan

(Received August 27, 2004; Accepted November 24, 2004; Published online November 29, 2004)

To establish guidelines for avoiding the side effects of mycophenolate mofetil (MMF) in renal transplant recipients with tacrolimus (TAC)-based immunosuppression, the relationship between the daily dose of MMF and the occurrence of side effects was analyzed in this study. The frequency of side effects was investigated retrospectively in 28 renal transplant recipients treated with immunosuppression (men 14 : women 14, age:  $33.0 \pm 12.4$  years, weight:  $50.9 \pm 10.7$  kg). Cytomegalovirus (CMV) infection and diarrhea were the most frequent side effects in the early transplant phase (from transplantation to 3-month biopsy) in the recipients. In 18 recipients, excluding the recipients with risk factors for CMV infection (ABO-incompatible transplantation, donor (+)/recipient (-) CMV serostatus, etc.), no significant correlation was shown between the daily dose of MMF and the occurrence of CMV infection in the two-sample *t*-test. On the other hand, the daily dose in the diarrhea group ( $33.2 \pm 4.3$  mg/kg/day,  $n = 5$ ) was significantly higher than that in the no-diarrhea group at 30 days ( $28.4 \pm 3.7$  mg/kg/day,  $n = 23$ ,  $p < 0.05$ ) and 90 days ( $25.7 \pm 4.4$  mg/kg/day,  $n = 21$ ,  $p < 0.005$ ) after transplantation, respectively. The receiver-operating characteristic (ROC) curve also revealed that the risk of diarrhea increased with a daily MMF dose higher than 30 mg/kg/day. In conclusion, to decrease the risk of diarrhea in the early transplant phase in renal transplant recipients with TAC-based immunosuppression, the daily dose of MMF should not be more than 30 mg/kg/day.

**Key words**—mycophenolate mofetil; diarrhea; cytomegalovirus infection; receiver-operating characteristic curve; side effect

## 緒 言

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は、腎移植後の拒絶反応の予防にシクロスポリン (CYA) やタクロリムス (TAC) などのカルシニューリン阻害薬、副腎皮質ステロイドなどと併用して用いられる薬物である。MMF は、経口投与後、速やかかつほぼ完全に吸収され、活性代謝物のミコフェノール

酸 (MPA) に加水分解される。<sup>1)</sup> MPA は、*de novo* プリン生合成経路の律速酵素であるイノシンモノホスフェイト脱水素酵素を不競合的、可逆的かつ特異的に阻害することにより、免疫抑制効果を現わす。<sup>2)</sup> MMF の主な副作用には汎血球減少症、感染、消化器症状などがあり、特に、サイトメガロウイルス (CMV) 感染や下痢は他の免疫抑制薬と比べて発現頻度が高い。<sup>3,4)</sup> CMV はヘルペス属ウイルスの1つであり、感染により、発熱、倦怠感、関節痛、汎血球減少症などの症状が現れる。一方、MMF による下痢の発現率は 13.2% (承認時) であ

<sup>a</sup>北海道薬科大学医療薬学科, <sup>b</sup>市立札幌病院薬剤部,  
<sup>c</sup>同腎移植科

e-mail: toda@hokuyakudai.ac.jp

るが、水様便など比較的重度なものが多く、また、実際に臨床で経験する頻度はより高いことが指摘されている。これら副作用は、ほとんどの場合、MMFの減量・休薬及び薬物療法により消失する。しかしながら、急速な減量は不十分な免疫抑制効果による急性拒絶反応発現につながる恐れがある。したがって、MMF投与量と副作用発現との関係について調査することは、移植後の免疫抑制療法における患者のQOL向上にとって非常に重要である。既に、いくつかの研究グループから、MMFによる副作用発現とMMF投与量、MPA血中濃度あるいはAUCなどとの関係が報告されている。<sup>5-15)</sup>しかしながら、MMF投与量と副作用発現の関係について副作用毎に詳細に検討した報告は少ない。

そこで、今回われわれは、MMFによる副作用発現を避けるための投与量ガイドラインを得るため、TAC、副腎皮質ステロイド、MMFによる免疫抑制療法を受けた腎移植患者を対象に、MMFに由来すると考えられる副作用発現状況についてレトロスペクティブに調査した。さらに、調査の結果、発現頻度が高かったCMV感染、下痢に関し、移植後初期におけるMMF投与量と副作用発現との関係について検討した。

## 方 法

**1. 患者** 2000年2月—2001年7月に、市立札幌病院腎移植科において腎移植を受けたあと、免疫抑制薬としてミコフェノール酸モフェチル（セルセプト®カプセル250，中外製薬）を投与された患者28名を対象とした。本研究の意義及び個人データの使用については、患者毎に説明し同意を得た。対象患者の男女比は14：14，移植日時点での年齢は $33.0 \pm 12.4$  (11—53) 歳，体重は $50.9 \pm 10.7$  (37.6—72.5) kgであった。また、3例は死体腎移植であり、血液型不適合移植は2例，2次移植は5例であった。主な原疾患は、IgA腎症（7例），慢性糸球体腎炎（6例），巣状糸球体腎炎（FSGS）（4例），慢性腎不全（3例）であった。また、CMVがDonor(+)かつRecipient(-)の移植は3例であった。患者情報の詳細についてTable 1に示す。

**2. 免疫抑制療法** 対象患者28名すべてが移植後の免疫抑制療法としてTAC，副腎皮質ステロイド，MMFの投与を受けていた。TAC，MMFは

Table 1. Characteristics of 28 Renal Transplant Recipients

Gender (men : women)	14 : 14
Age (years)	33.0±12.4(11—53)
Weight (kg)	50.9±10.7(37.6—72.5)
Transplant type (living : cadaveric)	25 : 3
Age of donor (years)	49.1±13.7(13—76)
ABO compatibility (compatible : minor incompatible : major incompatible)	19 : 7 : 2
HLA mismatch	3 (mode) (0—4)
Second graft	5
CMV Donor (+)/Recipient (-)	3
Primary disease	
IgA nephropathy	7
Chronic glomerulonephritis	6
Focal glomerulosclerosis	4
Chronic renal failure	3
Renal hypoplasia	2
Membranoproliferative glomerulonephritis	1
Polycystic kidney	1
Nephrosis	1
Postpartum renal failure	1
Reflux nephropathy	1
Unknown	1

Results are presented as the number, or mean±S.D. (range). CMV: cytomegalovirus.

8：00，20：00の1日2回，副腎皮質ステロイドは8：00の1日1回投与された。3名の患者（膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN），FSGS，血液型不適合移植各1名）は，移植後初期に抗リンパ球グロブリン（ALG）を加えた免疫抑制療法を行っており，CMVがDonor(+) / Recipient(-)の1名は，CMV感染の予防としてガンシクロビル（GCV）を投与されていた。移植後のMMF服用開始時の投与量は $1518 \pm 360$  (1000—2000) mg/day，体重当たりの投与量は $29.8 \pm 3.9$  (24.7—38.5) mg/kg/dayであった。TAC投与量は，術後1ヵ月までは，トラフ値15—20 ng/ml，1—3ヵ月は10—15 ng/ml，3ヵ月以降は3—10 ng/mlとなるよう，コントロールされていた。副腎皮質ステロイドは，年齢及び体重に応じてプレドニゾロン40—60 mg/dayで開始された

のち、プロトコールに従い漸減され、プレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンにより維持投与された。拒絶反応発現時にはメチルプレドニゾロンのパルス療法及び塩酸グスペリムス (DSG) 投与が行われた。

**3. 副作用発現** 免疫抑制療法に関する薬歴、臨床検査値、副作用発現などの患者情報はカルテから得た。副作用の調査対象として、血液障害 (白血球減少, 貧血), 消化器症状 (下痢), 感染症 (CMV 感染, 帯状疱疹), 手足のふるえ, 脱毛, 頻脈を選択し, それぞれの副作用についてその発現頻度及び発現時期 (移植後日数) について調査した。CMV 感染の判定にはアンチゲネミア法を用いた。

**4. 解析方法** MMF 投与量と副作用発現との関係を検討するに当たり, 副作用には, 発現頻度の高かった CMV 感染及び下痢発現を選択した。ただし, CMV 感染における対象患者は, CMV 感染リスクファクターである血液型不適合移植患者 (2 名), CMV が donor (+) かつ recipient (-) 間での移植 (3 名), 原疾患が FSGS, MPGN である患者 (5 名) を除いた 18 名とした。

CMV 感染においては, 移植後 3 ヶ月生検 (移植後 100 日前後) 以内にアンチゲネミア法により白血球中に CMV 抗原陽性細胞が検出され, かつ, GCV 投与による治療が行われた患者を CMV 感染群とした。下痢発現においては, 移植後 3 ヶ月生検以内に下痢を発現し, かつ, MMF が減量若しくは休薬された患者を下痢発現群とした。MMF 投与量と副作用発現との関係は, 投与量別発現頻度, two sample *t*-test 及び受診者動作特性分析曲線 (Receiver-operating characteristic (ROC) カーブ)<sup>16)</sup> により検討した。投与量別発現頻度においては, MMF1 回投与量 (mg) 別に副作用発現頻度について調査した。1 回投与量は, 副作用発現群では発現時, 非発現群では各患者における最大量とした。Two sample *t*-test においては, 副作用発現群における発現時の MMF1 日投与量 (mg/kg/day) と, 副作用非発現群における移植直後, 30 日後, 90 日後における MMF1 日投与量について比較した。また, 副作用発現と腎機能との関係について検討するため, 患者のクレアチニンクリアランスについても比較した。クレアチニンクリアランスには, Cockcroft-Gault 法により推定した値を用いた。ROC カーブ

は, MMF1 日投与量を副作用発現のカットオフ値としたときの感度を縦軸に, (1-特異度) を横軸にプロットすることにより作成し, 曲線下面積から予測指標の有効性を評価した。さらに, 副作用発現に対する MMF1 日投与量の閾値を得るため, 投与量毎に陽性尤度比 (=感度/(1-特異度)) を求めた。ここで感度は, 副作用発現群においてカットオフ値以上の MMF が投与されていた患者の割合, 特異度は, 副作用非発現群においてカットオフ値未満の MMF が投与されていた患者の割合を示している。すべての解析には, Microsoft Excel®2000 を用い, 有意水準は  $p < 0.05$  とした。

## 結 果

**1. 副作用発現頻度** 免疫抑制療法中の副作用発現頻度を Table 2 に示す。

MMF 服用中に, CMV 感染は 12 名に現れた。そのうち, 移植後 3 ヶ月生検までに CMV が検出されたのは 10 名であった。また, GCV 投与が行われたのは 12 名中 10 名であった。下痢は 12 名に現れた。そのうち, MMF が減量・休薬されたのは 7 名であった。また, 移植後 3 ヶ月生検までに下痢が現れた 6 名では, そのうち 5 名が MMF を減量・休薬されていたのに対し, 3 ヶ月以降に下痢が現れた 6 名中, MMF が減量・休薬されていたのは 2 名であった。白血球減少は移植後 3 ヶ月生検以降に 4 名に認められ, 全員が MMF を減量されていた。帯状疱疹は 3 ヶ月生検後に 2 名に認められ, 2 名とも MMF は減量されていた。貧血は 2 名に認められ投与初期に生じた 1 名で MMF が減量されていた。手足のふるえは 4 名, 頻脈は 3 名, 脱毛は 3 名に認められたが, いずれも MMF の減量は行われていなかった。

**2. 副作用発現と MMF 投与量との関係** 現れた副作用のうち, 発現頻度が高かった CMV 感染, 下痢発現について, その発現と MMF 投与量との関係について検討した。これら副作用は, 移植後初期に起こりやすい結果が得られたことから, 解析対象期間は移植後 3 ヶ月生検までとした。CMV 感染の対象とした 18 名中, 移植後 3 ヶ月生検以内に CMV に感染し, GCV 投与を受けた 7 名の患者を CMV 感染群, 残り 11 名を CMV 非感染群とした。下痢発現に関しては, 28 名中, 移植後 3 ヶ月

Table 2. Side Effects of Mycophenolate Mofetil Found before and after 3-month Biopsy in 28 Renal Transplant Recipients Treated with Tacrolimus-based Immunosuppression

Side effects	The number of recipients		
	<3-month biopsy	>3-month biopsy	Total (%)
Hematological disorders	Leucopenia	0	4 (14.3)
	Anemia	1	2 ( 7.1)
Digestive system	Diarrhea*	6	12 (42.9)
Infectious diseases	CMV infection**	10	12 (42.9)
	Herpes zoster	0	2 ( 7.1)
Others	Tremor	3	4 (14.3)
	Alopecia	0	3 (10.7)
	Tachycardia	2	3 (10.7)

\* The number of recipients treated with decrease or withdrawal of MMF was 7 (5; <3-month biopsy, 2; >3-month biopsy). \*\* The number of recipients treated with injection of GCV was 10 (9; <3-month biopsy, 1; >3-month biopsy). MMF: mycophenolate mofetil, CMV: cytomegalovirus, GCV: ganciclovir.

Table 3. The Incidence of Cytomegalovirus Infection and Diarrhea

Side effects	MMF dosage		
	500 mg (1000 mg/day)	750 mg (1250—1500 mg/day)	1000 mg (1750—2000 mg/day)
CMV infection (n=18)	2/2 (100%)	4/10 (40%)	1/6 (17%)
Diarrhea (n=28)	0/5 ( 0%)	2/13 (15%)	3/10 (30%)

MMF: mycophenolate mofetil, CMV: cytomegalovirus.

生検以内に MMF の減量を伴う下痢を発現していた 5 名を下痢発現群, 残り 23 名を下痢非発現群とした。ただし, 移植後 90 日における下痢非発現群は, MMF 服用を中止されていた 2 名を除く 21 名とした。

**2-1. 投与量別発現頻度** まず初めに, MMF1 回投与量別の副作用発現頻度について調査した。MMF1 回投与量は, 500 mg (1000 mg/day), 750 mg (1250—1500 mg/day), 1000 mg (1750—2000 mg/day) の 3 群に分けた。その結果, CMV 感染に関しては, 1 回投与量増加に伴う感染率上昇の傾向は認められなかった。これに対し, 下痢発現では, 1 回投与量が増加するのに伴い, 発現率が上昇する傾向が認められた (Table 3)。

**2-2. Two Sample *t*-Test による解析** ついで, 副作用発現群と非発現群における体重当たりの MMF1 日投与量を two sample *t*-test により比較した。CMV 感染群における MMF1 日投与量は 26.9

±3.0 (22.8—30.0) mg/kg/day であり, 非感染群の投与量に対して有意な高値は示さず, むしろ移植直後では非感染群の投与量の方が高値を示した ( $p < 0.05$ )。一方, 下痢発現では, 下痢発現時の MMF1 日投与量  $33.2 \pm 4.3$  (30.2—40.5) mg/kg/day は, 移植直後では非発現群に対して有意差はなかったものの, 移植 30 日後 ( $28.4 \pm 3.7$  mg/kg/day), 90 日後 ( $25.7 \pm 4.4$  mg/kg/day) に対しては有意に高値を認めた (それぞれ  $p < 0.05$ ,  $p < 0.005$ )。また, 腎機能に関しては, CMV 感染においては感染群と非感染群との間に有意差は認められなかった。下痢発現に関しては, CMV 感染と同様に有意差は認められなかったが, 発現群におけるクレアチニンクリアランスが若干低い傾向にあった (Table 4)。

**2-3. ROC カーブによる解析** CMV 感染については, ROC カーブ, 曲線下面積及び陽性尤度比ともにほとんど相関は認められなかった。これに対し下痢発現では, ROC 曲線下面積は, すべての移

Table 4. The Daily Dose of Mycophenolate Mofetil and Creatinine Clearance in Cytomegalovirus Infection Group and Diarrhea Group

## a. CMV infection

	MMF dose (mg/kg/day)	CCr (ml/min)
CMV infection group (n=7)	26.9±3.0	56.1±10.7
No infection group	0 day after transplantation (n=11)	30.9±4.0*
	30 days after transplantation (n=11)	29.4±4.2
	90 days after transplantation (n=11)	26.6±4.8

## b. Diarrhea

	MMF dose (mg/kg/day)	CCr (ml/min)
Diarrhea group (n=5)	33.2±4.3	52.1±11.8
No diarrhea group	0 day after transplantation (n=23)	29.4±3.9
	30 days after transplantation (n=23)	28.4±3.7*
	90 days after transplantation (n=21)	25.7±4.4**

\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.005$ , significantly different from the dose in side effect group. MMF: mycophenolate mofetil, CMV: cytomegalovirus, CCr: creatinine clearance.

植後日数で 0.7 以上となり、陽性尤度比の最大値は、移植後 90 日において MMF 投与量のカットオフ値を 30 mg/kg/day としたときの 7.00 となった。さらに移植直後、30 日後においても、カットオフ値 30 mg/kg/day で陽性尤度比は 2 以上の値となった（移植直後の尤度比=2.30, 30 日後=2.88）（Figs. 1, 2）。

## 考 察

CMV はヘルペス属ウィルスの 1 つであり、日本人の約 90% で感染の既往歴がある。通常は治療の必要はないが、移植後の免疫抑制薬投与に伴う再活性化が原因で感染症を引き起こす。CMV 感染症は免疫抑制薬の使用量が多い術後 1—4 ヶ月以内に多発し、通常は発熱を初発症状として発症、さらに肺炎、肝障害、消化器潰瘍、膵炎、網膜炎などへ進展し致命的となることもある。CMV 感染は腎移植患者における慢性拒絶の原因<sup>17)</sup>となり、また、移植後腎動脈狭窄の原因<sup>18)</sup>ともなることから、免疫抑制療法を行う上で特に移植後初期での感染を防ぐことが重要である。一方、MMF によるほとんどの消化器系副作用は移植後 6 ヶ月以内に発現する。MMF による消化器系副作用の明確な発現機序はいまだ明らかになっていないが、局所での高い MPA 濃度が寄与していると考えられている。<sup>19)</sup> また、Wieland らは、活性代謝物であるアシルグルクロナイドが、前

炎症物質サイトカインであるインターロイキン -6 と腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ ) のヒト単核白血球からの放出を誘導することから、これらが消化管障害の原因である可能性があるとして報告している。<sup>20)</sup>

今回われわれは、MMF による副作用発現を避けるための投与量ガイドラインを得るため、TAC、副腎皮質ステロイド、MMF の免疫抑制療法を受けた患者 28 名における副作用発現状況をレトロスペクティブに調査した (Table 2)。その結果、CMV 感染、下痢発現の発現頻度が高い結果が得られた。すなわち、MMF 服用中に、CMV 感染により GCV が投与された患者は 10 名 (35.7%) であり、そのうち 9 名が移植後 3 ヶ月生検までの感染であった。一方、下痢は 12 名 (42.9%) に認められ、このうち MMF 減量を伴ったものは 7 名であった。

これらの発現頻度は大規模臨床試験による報告<sup>21—23)</sup> と比べると若干高い。CMV 感染の頻度が高い理由については不明であるが、患者のバックグラウンドや免疫抑制療法の違いなどが可能性として考えられる。また、下痢発現については、われわれの研究では移植後 1 年以降での発現も加えていることや、併用しているカルシニューリン阻害薬が CYA ではなく TAC であることなどが理由として考えられる。なお、これら以外の副作用発現頻度に関しては、大規模臨床試験による報告<sup>21—23)</sup> とほぼ同程度であった。

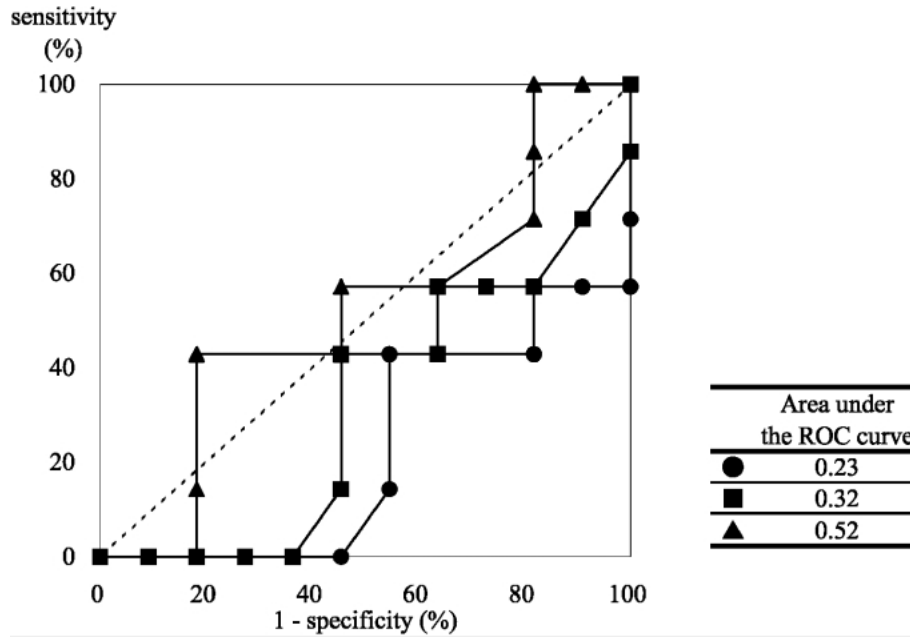


Fig. 1. Receiver-operating Characteristic (ROC) Curve Analysis of Association between the Daily Dose of Mycophenolate Mofetil and Cytomegalovirus Infection

●: 0 day after transplantation, ▲: 30 days after transplantation, ■: 90 days after transplantation. The dashed line represents the line of identity.

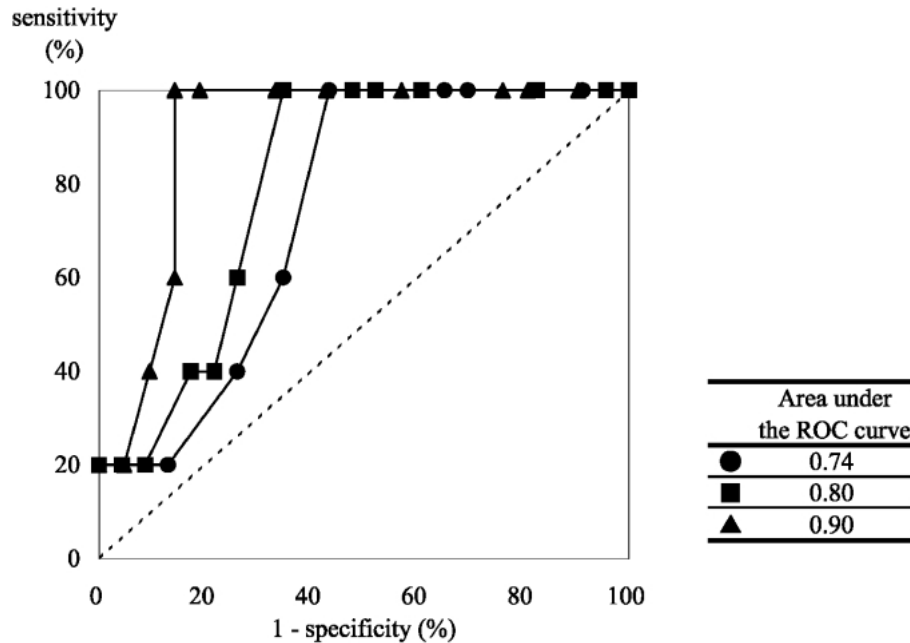


Fig. 2. Receiver-operating Characteristic (ROC) Curve Analysis of Association between the Daily Dose of Mycophenolate Mofetil and Diarrhea

●: 0 day after transplantation, ▲: 30 days after transplantation, ■: 90 days after transplantation. The dashed line represents the line of identity.

これまで、MMFによる副作用の発現は、MMF投与量やMPA血中濃度、AUCとの相関が報告されているが、いまだ閾値は明らかになっていない。<sup>5)</sup> 初期のコンセンサスではMPAのAUCと副

作用発現は無関係と言われていた。<sup>6)</sup> しかしながら、対象とする副作用の種類によって得られる結果は異なることが明らかになってきている。白血球減少症や感染はMMFの免疫抑制効果に関わること

から、MMF 投与量よりはむしろ MPA の濃度や AUC と相関があると考えられる。Kaplan らは、8 名の腎機能低下患者において、白血球減少症を起こした 4 名では遊離形 MPA の AUC が上昇傾向にあることを報告した。<sup>7)</sup> Mourad らは、31 名の抗グロブリン抗体、CYA、副腎皮質ステロイド、MMF による免疫抑制療法を受けている腎移植患者において、MPA の AUC は副作用が現れた群で有意に高値を示し、また、服用 30 分後の平均 MPA 濃度は AUC 以上に有意差が強く現れることを報告した。この研究における 21 名 25 回の副作用発現のうち、多くは白血球減少症 (15 回) であり、下痢はわずか 1 回しか含まれていない。<sup>8)</sup> また、TAC 併用患者における検討でも、副作用発現と MPA 濃度との相関を報告しているが、33 回の副作用のうち 19 回は血液障害である。<sup>9)</sup> Hubner らは、CYA、メチルプレドニゾロン、MMF による免疫抑制療法を受けている 30 名の腎移植患者において、副作用を生じた患者における MMF 投与量は生じなかった群と有意差がないにもかかわらず、MPA の投与直前濃度が有意に高かったことを報告した。この研究における副作用の多くは感染であり、消化管障害は含まれていない。<sup>10)</sup> また、本邦においても、Takahashi らが、CYA、副腎皮質ステロイド、MMF の 3 剤併用療法を受けている日本人腎移植患者における検討で、MPA の AUC が  $90 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$  以上で過剰な免疫抑制による CMV 感染が起り易くなることを報告している。<sup>11)</sup> これに対し、下痢を始めとする消化管障害は、MPA の全身暴露量ではなく、局所濃度と相関があると考えられている<sup>19)</sup> ことから、MMF 投与量との相関が考えられる。Pillans らは、CYA、プレドニゾン、MMF による免疫抑制療法を受けた 27 名の腎移植患者において、消化管障害を生じた 4 名の MPA の AUC が有意に低値を示すことを報告し、その原因として吸収不良による局所濃度の上昇を挙げている。<sup>12)</sup> Van Gelder らは、ロジスティック解析により、平均 MMF 投与量と副作用 (下痢、吐き気、胃痛) による MMF 服用中止との間に有意差が認められたが、MPA 血中濃度の投与直前値や  $C_{\text{max}}$ 、AUC の中央値との間には有意差はないことを報告した。<sup>13)</sup> Hale らも、下痢発現と MMF 投与量との相関を報告している。<sup>14)</sup> さらに、Weber らによる小児腎移植患者を対象とした研究では、遊

離形 MPA の AUC 又は最高血中濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) で白血球減少症又は感染を発症した患者を区別できるが、下痢発現はすべての MPA に関する pharmacokinetic パラメータと関連がないことを報告している。<sup>15)</sup>

これらの結果から、MMF 投与量と副作用発現との関係について検討するためには、副作用ごとに解析する必要があることが明らかである。そこで、調査対象とした副作用のうち、発現頻度が高かった CMV 感染、下痢発現について、移植後初期 (移植後 3 ヶ月生検まで) のその発現と MMF 投与量との関係を、投与量別発現頻度、two sample *t*-test 及び ROC カーブを用いて検討した。ROC カーブは、臨床的予測指標の有効性判定に用いられる 1 つの手法である。ROC カーブは、カットオフ値として選択した因子 (今回は MMF1 日投与量) が臨床的予測指標として優れているほど、左上に膨らんだ曲線となる。一般的に曲線下面積が 0.7 以上で選択因子がよい予測指標であり、0.85 以上で優れた予測指標であると言われている。<sup>24)</sup> また、陽性尤度比は感度/(1-特異度) で表され、副作用発現群において MMF1 日投与量がカットオフ値以上である患者の割合が、非発現群においてカットオフ値以上である患者の割合に対しどれだけ高いかを示す指標である。一般的に、2 以上でカットオフ値以上における発現率の上昇を軽度に、5 以上で中程度に、10 以上で高度に示唆すると言われている。<sup>25)</sup>

CMV 感染については、1 回投与量別の副作用発現頻度において、投与量増量と感染率増加との間に関係は認められなかった (Table 3)。また、副作用発現群と非発現群における MMF1 日投与量による two sample *t*-test の結果においても、CMV 感染群における MMF1 日投与量は、非感染群の投与量に対し有意な高値を示さなかった (Table 4)。さらに、ROC カーブによる解析においても、曲線下面積から、副作用発現と MMF 投与量との間にほとんど相関は認められなかった (Fig. 1)。MMF 投与量と CMV 感染との間に関連性が認められなかったのは、MMF は CMV 感染の 1 つの要因であるが、既に述べたように CMV 感染の危険性を判断するには、MMF 投与量より MPA の血中濃度や AUC が適していると考えられること、及び併用する免疫抑制薬の種類、投与量、血中濃度、AUC などについても

考慮する必要性があることを示していると思われる。

一方、下痢発現については、例数が少ないために有意差検定はできなかったものの、1回投与量別の副作用発現頻度において、投与量が増えるに従い発現率が上昇する傾向が認められた (Table 3)。また、two sample *t*-test において、下痢発現群の MMF 投与量  $33.2 \pm 4.3$  mg/kg/day は、非発現群の MMF 投与量に対し、移植直後では有意差はなかったものの、移植 30 日後 ( $28.4 \pm 3.7$  mg/kg/day)、90 日後 ( $25.7 \pm 4.4$  mg/kg/day) に対して有意に高いことが認められた (それぞれ  $p < 0.05$ ,  $p < 0.005$ ) (Table 4)。したがって、MMF による下痢発現は MMF 投与量と関連性のあることが示唆された。移植後日数が経過するにつれてより強い有意差が認められるようになったのは、患者の容態を観察しながら MMF が減量されているためと考えられる。さらに、Fig. 2 に示したように、下痢発現の MMF 投与量に対する ROC 曲線は左上に膨らみ、曲線下面積は、臨床的予測のよい指標であることを表す 0.7 以上となった。さらに、各カットオフ値における陽性尤度比を求めたところ、MMF 1 日投与量のカットオフ値を 30 mg/kg/day としたときに、すべての移植後日数において陽性尤度比が下痢発現の危険性上昇を示唆する 2 以上となった (移植直後: 2.30, 移植 30 日後: 2.88, 移植 90 日後: 7.00)。したがって、TAC, 副腎皮質ステロイド, MMF による免疫抑制療法を受けている腎移植患者においては、MMF 1 日投与量を 30 mg/kg/day 未満に設定することで、移植後初期の下痢発現リスクを軽減できることが示唆された。セルセプト®の添付文書では、腎移植における拒絶反応抑制のための投与量は 2000 mg/day となっている。しかしながら、今回の結果からみると、65 kg 未満の患者においてはこの投与量は若干多めであり、下痢発現を避けるためには適宜少ない投与量から開始することが有効であると考えられる。また、今回対象とした腎移植患者のうち、移植 90 日後までに急性拒絶反応を起こした患者は 4 名であり、そのときの MMF 投与量は 23.4—28.0 mg/kg/day であった。急性拒絶反応抑制は MMF 投与量のみで決まる訳ではないが、下痢発現を回避するために MMF を 30 mg/kg/day で投与することで急性拒絶のリスクが上昇する可能性は低いと考えられる。

既に述べたように、MMF による消化器系副作用の原因の 1 つとして、局所での高い MPA 濃度が考えられている。<sup>19)</sup> MMF は経口投与後 MPA となったのち、その多くは、グルクロノシルトランスフェラーゼによりフェノール性グルクロナイドの不活性代謝物 (MPAG) に代謝される。MPAG は大部分が腎から排泄されるが、一部は、胆汁排泄後、腸肝循環を受け MPA となり再吸収される。<sup>21)</sup>したがって、腎機能が低下している患者においては、MPAG が体内に蓄積し胆汁排泄される MPAG が増え、その結果腸内 MPA 濃度が上昇し下痢を発現し易くなる可能性が考えられる。また、再吸収される MPA が増えることで MPA の AUC が上昇し、CMV 感染を起こし易くなる可能性もある。そこで、患者の血清クレアチニン値からクレアチンクリアランスを推定し、副作用発現群と非発現群において比較することにより、副作用発現における腎機能低下の影響について検討した。その結果、CMV 感染においてはクレアチンクリアランスに群間の差はほとんどなかったのに対し、下痢発現においては、有意差はないものの発現群において若干クレアチンクリアランスが低い傾向にあった (Table 4)。また、下痢発現群の 1 名においては、下痢発現時にクレアチンクリアランスが大きく低下 (非発現時: 83.3 ml/min, 発現時: 48.8 ml/min) していた。さらに、最近 Kobayashi らは、ラットを用いた実験により、胆汁排泄された MPAG そのものが MMF による下痢の一因となる説を提唱した。<sup>26)</sup>したがってこれらの結果より、腎機能低下時には急性拒絶反応のみならず MMF による副作用 (特に下痢) 発現に関しても慎重な観察が必要であると思われる。

結論として、今回の検討により、腎移植後に TAC, 副腎皮質ステロイド, MMF による免疫抑制療法を受ける患者において、MMF による移植後初期の下痢発現を防ぎ、かつ、免疫抑制効果を最大限に得るためには、初期投与量を 30 mg/kg/day で開始すればよいことが明らかとなった。また、CMV 感染に関しては、MMF 投与量との相関が認められなかった。したがって、免疫抑制療法中に CMV 感染を生じた場合には、MMF を含めた免疫抑制薬の減量、休薬や、GCV 投与などで速やかに対応すべきである。また、MMF による CMV 感染を防ぐた



めには、可能であれば、カルシニューリン阻害薬のみならず、MPAの血中濃度測定さらには limited sampling strategy による AUC 推定<sup>5,27)</sup>を考慮すべきと考える。

#### REFERENCES

- 1) Bullingham R. E., Nicholls A. J., Kamm B. R., *Clin. Pharmacokinet.*, **34**, 429–455 (1998).
- 2) Ransom J. T., *Ther. Drug Monit.*, **17**, 681–684 (1995).
- 3) Lipsky J. L., *Lancet*, **348**, 1357–1359 (1996).
- 4) Sarmiento J. M., Dockrell D. H., Schwab T. R., Munn S. R., Paya C. V., *Clin. Transplant.*, **14**, 136–138 (2000).
- 5) Cox V. C., Ensom M. H., *Ther. Drug Monit.*, **25**, 137–157 (2003).
- 6) Shaw L. M., Sollinger H. W., Halloran P., Morris R. E., Yatscoff R. W., Ransom J., Tsina I., Keown P., Holt D. W., Lieberman R., Jaklitsch A., Potter J., *Ther. Drug Monit.*, **17**, 690–699 (1995).
- 7) Kaplan B., Meier-Kriesche H. U., Friedman G., Mulgaonkar S., Gruber S., Korecka M., Brayman K. L., Shaw L. M., *J. Clin. Pharmacol.*, **39**, 715–720 (1999).
- 8) Mourad M., Malaise J., Chaib Eddour D., De Meyer M., Konig J., Schepers R., Squifflet J. P., Wallemacq P., *Clin. Chem.*, **47**, 88–94 (2001).
- 9) Mourad M., Malaise J., Chaib Eddour D., De Meyer M., Konig J., Schepers R., Squifflet J. P., Wallemacq P., *Clin. Chem.*, **47**, 1241–1248 (2001).
- 10) Hubner G. I., Eismann R., Sziegoleit W., *Arzheim.-Forsch.*, **50**, 936–940 (2000).
- 11) Takahashi K., Ochiai T., Uchida K., Yasumura T., Ishibashi M., Suzuki S., Otsubo O., Isono K., Takagi H., Oka T., Okuyama A., Sonoda T., Amemiya H., Ota K., *Transplant. Proc.*, **27**, 1421–1424 (1995).
- 12) Pillans P. I., Rigby R. J., Kubler P., Willis C., Salm P., Tett S. E., Taylor P. J., *Clin. Biochem.*, **34**, 77–81 (2001).
- 13) van Gelder T., Hilbrands L. B., Vanrenterghem Y., Weimar W., de Fijter J. W., Squifflet J. P., Hene R. J., Verpooten G. A., Navarro M. T., Hale M. D., Nicholls A. J., *Transplantation*, **68**, 261–266 (1999).
- 14) Hale M. D., Nicholls A. J., Bullingham R. E., Hene R., Hoitsma A., Squifflet J. P., Weimar W., Vanrenterghem Y., Van de Woude F. J., Verpooten G. A., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **64**, 672–683 (1998).
- 15) Weber L. T., Shipkova M., Armstrong V. W., Wagner N., Schutz E., Mehls O., Zimmerhackl L. B., Oellerich M., Tonshoff B., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **13**, 759–768 (2002).
- 16) Zweig M. H., Campbell G., *Clin. Chem.*, **39**, 561–577 (1993).
- 17) Humar A., Gillingham K. J., Payne W. D., Dunn D. L., Sutherland D. E., Matas A. J., *Transplantation*, **68**, 1879–1883 (1999).
- 18) Pouria S., State O. I., Wong W., Hendry B. M., *QJM.*, **91**, 185–189 (1998).
- 19) Behrend M., *Drug Saf.*, **24**, 645–663 (2001).
- 20) Wieland E., Shipkova M., Schellhaas U., Schutz E., Niedmann P. D., Armstrong V. W., Oellerich M., *Clin. Biochem.*, **33**, 107–113 (2000).
- 21) Sollinger H. W., *Transplantation*, **60**, 225–232 (1995).
- 22) The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group, *Transplantation*, **61**, 1029–1037 (1996).
- 23) European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group, *Lancet*, **345**, 1321–1325 (1995).
- 24) Swets J. A., *Science*, **240**, 1285–1293 (1988).
- 25) Sackett D. L., Straus S. E., Richardson W. S., Rosenberg W., Haynes R. B., “Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM.” Churchill Livingstone, London, 1997.
- 26) Kobayashi Mik., Saitoh H., Kobayashi Mic., Tadano K., Takahashi Y., Hirano T., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **309**, 1029–1035 (2004).
- 27) Toda T., Watanabe H., Kurosawa N., Owada E., Achiwa K., Yuhki Y., Tadano K., Takahashi Y., Harada H., Seki T., Hirano T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **30**, 1–7 (2004).