頻回再発型ネフローゼ症候群におけるシクロスポリン血中濃度 モニタリングについて

—シクロスポリン MEPC 製剤での検討—

霍見久美子・伊藤 雄平

要 旨

シクロスポリンは移植、ネフローゼ症候群等に広く使用されている免疫抑制剤である。投与に際しては、個体差、有効域の問題などから血中濃度モニタリングが必須とされてきた。ただし、従来の製剤では吸収の不安定さ等の問題があったため micro-emulsion pre-concentrate (MEPC) 製剤が開発され、モニタリング方法、その設定値について様々な検討が行われている。本稿では、従来の製剤と MEPC 製剤の比較、移植におけるモニタリングの報告例について概説する。さらに自験例における頻回再発型ネフローゼ症候群での検討を基に、シクロスポリンの血中濃度モニタリングの意義について述べる。

はじめに

小児ネフローゼ症候群の多くは微小変化型で、ステロイドによく反応し、予後も良好である。しかし、その約 40% は 6 カ月間で 2 度以上の再発を来す頻回再発型とされる。これに対しシクロスポリン (CyA) が有用な薬剤として使用されるようになった。シクロスポリンの薬効は、投与量よりも生体内の薬物濃度に依存しているため、血中濃度のモニタリングが必要である。すなわち、できるだけ副作用の少ない状態で長期投与が可能な至適投与量の設定が問題となる。このモニタリングの手法と

して、従来の製剤においては投与後 12 時間の投与前値 (トラフ値) が一般的に使用されていた¹⁾。しかし、吸収性を改善した新製剤が開発されモニタリングの重要性和信頼性が増し、トラフ値だけで良いかどうか検討が必要である。

剤型の違いと従来のモニタリング

CyA は腎移植、肝移植などの移植症例、ネフローゼ症候群、ベーチェット病、再生不良性貧血等の症例で使用されている。Trichoderma polysporum Rifai と Cylin-drocarpon licidum という 2 種類の真菌の代謝産物より単離されたアミノ酸 11 個よりなる疎水性の環状ポリペプチドである。疎水性であるため、当初の製剤はその内容液の 60% がオリーブ油で構成されていた。薬剤は投与後、胆汁酸で乳化されたのち、上部消化管で吸収される。したがって、従来の製剤では、腸管の長さ、腸管輸送時間、食事、胆汁酸の分泌量に影響を受けやすかった。このため血中濃度の個体差を認め、また同一個体においても変動が認められていた¹⁾。

薬物動態の指標として、通常、トラフ値、頂値、バイオアベイラビリティ、クリアランス、AUC (area under the blood concentration curve; 血中濃度-時間直線下面積) (図 1) などがあげられる。治療効果と安全性に最も関連する指標としては AUC が望ましいと考えられている。しかし、煩雑でコスト的な問題もあるため、モニタリングの指標として不完全ではあるが再現性がよいトラフ値が使われてきた。ただし、吸収が不安定な従来の製剤では、トラフ値と AUC の間の相関が低い場合が考えられる。これと関連して、トラフ値とは関係なく副

久留米大学医療センター 小児科

(〒 839-0863 福岡県久留米市国分町 155-1)

Cyclosporine monitoring in frequently relapsing children with steroid-sensitive nephrotic syndrome

Kumiko Tsurumi, Yuhei Ito

Department of pediatrics and child health, Kurume university medical center

Key words : ネフローゼ症候群

CyA

MEPC

AUC

AUC;Area Under the blood concentration Curve
(血中濃度-時間曲線下面積)

図1

作用などの臨床的なイベントが起こることが経験されてきた。

これらを改善するために開発されたのがシクロスポリンMEPCと呼ばれる現製剤である。この製剤は、親油性溶剤、親水性溶剤、界面活性剤などにより、シクロスポリンをマイクロエマルジョン全濃縮物として含んでいる。水溶液中で各成分が接触した時に、機械的攪拌なしにマイクロエマルジョンを形成し、水溶液と同様な動態を示す。したがって、拡散、ミセル化といった過程を経る必要がなく吸収され、食事、胆汁酸量等の影響を受けにくい。個体間、同一患者内での薬物動態パラメータ(AUC, Tmax, Cmax など)の変動が少ないため、AUCとの相関の高い他のモニタリング方法が検討されてきた。

MEPC 製剤の移植におけるモニタリング

MEPC 製剤における吸収の安定性改善により、以前のトラフ値によるモニタリングではなく、より臨床経過に即したモニタリング方法とその至適濃度が研究されている。従来の製剤でも、AUCが腎移植における急性拒絶反応抑制と安全性の最も優れた指標であることは示されていた。しかし、製剤の不安定性のためにAUCによるモニタリングは困難であった。MEPC 製剤により、従来のモニタリング方法であるトラフ値も安定性を増したが、トラフ値自体がAUCとの相関が少なく、急性拒絶反応の出現率、腎毒性などに関連がないことが多数報告されている。最も確実なモニタリング方法はAUC 0~12のモニタリングであるが、これは臨床 upstairs 全ての症例で行うことは困難であり、これと相関の深いとされるAUC 0~4のモニタリングが提言されるようになった。

腎移植においては、移植後数週間の移植初期段階ではAUC 0~12であれば $9,500 \sim 11,500 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\ell$ に、AUC

0~4であれば $4,500 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\ell$ 程度を推奨している報告がみられる²⁾³⁾。また、Kellesら⁴⁾は、小児の腎移植例の検討から、投与2時間後血中濃度(C2)のモニタリングが、またFillerら⁵⁾は3時間後血中濃度(C3)が良いと報告している。C2を推奨するものでは移植初期段階で $1,500 \text{ ng}/\text{ml}$ を、C3では $800 \text{ ng}/\text{ml}$ その後 $450 \sim 550 \text{ ng}/\text{ml}$ の投与量を目標にしている。心移植、肝移植などにおいてもC2によるモニタリングを推奨する報告があり、現在も検討が行われている⁶⁾⁷⁾。

頻回再発型ネフローゼ症候群におけるモニタリングの検討

頻回再発型ネフローゼ症候群におけるシクロスポリンの有効性は確立している⁸⁾。しかし、その血中濃度モニタリングについて検討した報告は少ない。われわれは製剤変更前後を比較できる5症例において、AUC 0~4等の測定を行い、モニタリングの評価について検討を行った。対象は頻回再発型ネフローゼ症候群男女5例で、年齢は6歳から17歳、従来の製剤の投与期間は9ヵ月から最長55ヵ月であり、MEPC 製剤の投与期間は5ヵ月から8ヵ月であった。投与量は $2.0 \sim 3.8 \text{ mg}/\text{kg}$ であり、変更の際に投与量の変更は行わなかった。

それぞれの症例において再発率を算定した。ステロイド単独投与時の再発率は平均0.27回/月、CyA開始後は平均0.11回/月、現在の剤型に変更後は平均0.03回/月であった。ステロイド単独投与時とシクロスポリン開始後で再発率の有意の低下を認めた($p=0.44$)。しかし、製剤変更前後では有意差は認めなかった($p=1.33$)。これは今回の統計において、投与期間が従来の製剤とMEPC 製剤で大きく異なるためであり、MEPC 製剤での投与期間が長期に及んだところで再検討する必要があると考える。Co, C1, C2, C3, C4, AUC 0~4の平均値を算出し検討した。C0の平均値は、従来の製剤で $42.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、MEPC 製剤で $33.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ と従来目標とされる $80 \sim 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ に比べ低値である。AUC 0~4の平均値は従来の製剤で $851 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 、MEPC 製剤で $1038 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ と高値となっているが、5症例の平均血中濃度曲線は有意差を認めなかった(図2)。AUC 0~4と各時間での血中濃度の相関を検討すると、従来の製剤ではどの時間帯の血中濃度もAUC 0~4と有意な相関はなく、MEPC 製剤ではC2とAUC 0~4において相関を認めた($p=0.047$)。

このことより、①頻回再発型ネフローゼ症候群では、従来トラフ値で $80 \sim 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ を目標に投与量の調整が行われてきたが、それより少ない投与量でも再発率を有

図2 平均血中濃度の推移

意に低下できる可能性 ②両製剤ともトラフ値はAUCとの相関が低い ③MEPC製剤では、C2とAUC0~4に相関を認めたことなどが明らかとなった。

まとめ

シクロスポリンの血中濃度モニタリングは、従来の製剤におけるトラフ値から、MEPC製剤においてAUC0~4もしくはそれと相関するC2、C3等が有用なことが移植症例においては確立しつつある。同様に頻回再発型ネフローゼ症候群においても、我々の少数例の検討ではC2によるモニタリングが有用である可能性が示唆される。今後、モニタリングの指標、目標値の設定について、さらに長期観察期間での多施設による検討が必要である。

文献

- 1) 打田和治：シクロスポリンの薬物動態とTDM. シクロスポリンの実際, 高木弘編, 国際医学出版, p 17-32, 1996.
- 2) Kamran M, Philip B, Ingrid S, Kenneth W, Romauld P : Neoral monitoring by swimplified sparse sampling area under the concentration-time curve. Transplantation. 68. p 55-62. 1999.
- 3) Levy GA : C2 monitoring strategy for optimisting cyclosporin immunosuppression from the Neoral formulation. BioDrugs. 15 : p 279-290. 2001.
- 4) Kelles A, Herman J, Tjandra-Maga TB, Van Damme-Lombaerts R : Sandimmune to Neoral conversion and value of abbreviated AUC monitoring in stable pediatric kidney transplant recipient. Pediatr Transplant. 3. P 282-7. 1999.
- 5) Filler G, Mai I, Filler S, Ehrich JH : Abbreviated cyclosporine AUCs on Neoral-the search continues!. Pediatr Nephrol. 13. P 98-102. 1999.
- 6) Cantarovich M, Elstein E, de Varennes B, Barkun JS : Clinical benefit of neoral dose monitoring with cyclosporine 2-hr post-dose levels compared with trough levels in stable heart transplant patients. Transplantation. 68. P 1839-42. 1999.
- 7) Grant D, Kneteman N, Tchervenkov J, Roy A, Murphy G, Tan A, Hendricks L, Guilbault N, Levy G : Peak cyclosporine levels(Cmax) correlate with freedom from liver graft rejection : results of a prospective, randomized comparison of neoral and sandimmune for liver transplantation. Transplantation. 67. P 1133-7. 1999.
- 8) Niaudet, P, Habib, R : Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. J Am Soc Nephrol ; 5 : p 1049. 1994.

Cyclosporine monitoring in frequently relapsing children with steroid-sensitive nephrotic syndrome

Department of pediatrics and child health, Kurume university medical center

Kumiko Tsurumi, Yuhei Ito

Cyclosporine (CyA) is an immunosuppressive agent which has been used to a large number of children with nephrotic syndrome and transplantation. Therapeutic monitoring of this drug is essential because it has a narrow therapeutic window and inter- and intra-patient variability.

The new micro-emulsion pre-concentrate (MEPC) drug reduce variability, and therapeutic drug monitoring and target level of its concentration are reconsidered. A trough concentration (C 0) has been commonly used for drug monitoring. However, in cases of renal transplantation, some reports suggest that the concentration of CyA 2 hr after dosing (C 2) or C 3 correlates with area under the blood concentration curve. Our results also suggest that C 2 monitoring may be a better method in frequently relapsing children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. Our observation should be extent to a large population study.

Key words : nephrotic syndorome, CyA, MEPC (micro-emulsion pre-concentrate), AUC (area under the blood concentration curve)