●特集／薬物動態

5. 臓器移植患者における個別化免疫抑制療法

京都大学医学部附属病院薬剤部

増 田 智 先 乾 賢 一

1. はじめに

近年、末期臓器不全患者に対する治療の選択肢として「臓器移植」が取り入れられ、着実に成果を上げ、社会的にも評価されている。移植臓器は本来「他」であることから、その由来が一卵性双生児でない限り、拒絶反応を抑制するための免疫抑制剤を中心とした術後管理は必須である。

Tacrolimus (FK 506) や cyclosporine (cyclosporin) などのカルシニューリン阻害薬は、これまでの azathioprine などを用いて行われてきた術後管理の成績を大幅に改善するとともに、臓器移植治療そのものの社会的認知度の向上に大きく貢献してきた。しかし、いずれの薬物も微量で強力な薬理効果を発揮する反面、狭い有効治療域を有することから、至適投与量設定を目的とした血中濃度モニタリング (TDM) が必要とされている。一方、頻回の TDM による血中濃度コントロールが実施されているにもかかわらず、予後に直接影響する拒絶反応の発現、感染症の合併や重篤な副作用 (中枢毒性、腎毒性、高血糖、高カリウム血症) を回避できない場合がある¹⁾。最近、腎臓移植患者に対する cyclosporine の投与設計は、従来の trough (C0) モニタリングではなく C2 (投与後 2 時間値) モニタリングのほうが適当であるという報告もなされ、薬物を中心とした免疫抑制療法は移植臓器や薬剤に応じて細分化されつつある²⁾。本稿では、tacrolimus を中心に我々の臨床現場での取り組みも含め、臓器移植患者に対する免疫抑制剤の適正使用について紹介する。

2. 免疫抑制剤の TDM と使用法の多様化

強力なカルシニューリン阻害薬である tacrolimus と cyclosporine は、化学構造上、全く異なるにも関

わらず、薬物動態特性が類似している。現在、tacrolimus による免疫抑制効果は血中濃度-時間下面積 (AUC) に相関すると考えられ、AUC と相関する trough 値をモニタリングの対象としている。Cyclosporine についても同様の考えで、trough モニタリングの有用性が副作用防止という観点からは報告されてきた。しかし、免疫抑制効果に対応する AUC と trough 値との相関については根拠が乏しかった。また、腎臓移植患者において cyclosporine のカルシニューリン阻害作用は、血中濃度と対応することが示されており、trough モニタリングでは不十分であると考えられる³⁾。これらの改善を目指した投与 12 時間までの AUC₀₋₁₂ モニタリングは、精密ではあるものの採血ポイントの多さから実用性に乏しい²⁾。2000 年に登場したマイクロエマルジョン化製剤 NeoralTM は、SandimmunTM で認められた吸収過程に及ぼす胆汁酸や食事の影響回避を狙ったものであり、速やかな吸収と個体内変動の縮小に貢献している。すでに腎臓移植治療では、cyclosporine の吸収相を示す投与後 4 時間までの AUC₀₋₄ に相関する C2 値と、拒絶反応発現との良好な逆相関が報告されている⁴⁾。一方、最高血中濃度を示す経口投与後の時間 (T_{max}) の個人差が見い出されており、C2 モニタリングの普遍性については、一定の考慮が必要かもしれない。

3. 母集団薬物速度論 (PPK) を利用した tacrolimus の個別化投与設計

Tacrolimus の有効治療域は 5~20 ng/mL とされているが、実際の治療においては術後経過日数および患者個々の容態に応じて、より狭い範囲にコントロールされる。京都大学では、生体肝移植患者に対する tacrolimus の TDM として、術直後 1 週間程度は 10~15 ng/mL、以降 3 週間程度までは 10 ng/mL 前後、退院間近になると 5~10 ng/mL というように目標域の漸減を行っている。したがって、一般に 4 倍と

考えられている有効治療域の幅（下限と上限の差）は、実際の治療においては2倍以内と極めて狭い。このために、tacrolimusについては当日朝の trough 値を参考に次回投与量を決定するという投与设计が行われている。一方、頻回の TDM は採血に伴う患者への侵襲や測定に係る医療コスト高など、医療現場で問題となる場合がある。したがって、患者一人ひとりにおける tacrolimus の全身クリアランスをその個体内変動を含め精密に予測できれば、医療費の節約や採血回数の低減など、患者の QOL 向上に資することが期待される。

これらの観点から、京都大学における胆道閉鎖症を中心とした小児生体肝移植患者を対象に PPK 解析を実施した結果、tacrolimus の全身クリアランスは患者の体重および術後経過日数に影響を受けることが示され、小児患者に対する投与设计の応用が図られている⁵⁾。

近年、肝右葉切除の安全性が確認され、肝臓癌を含めた成人肝不全患者に対する生体部分肝移植の施行も増えつつある⁶⁾。一方、移植肝重量が体重の3%前後となる小児患者と比較して、成人患者に対する移植肝重量の確保は困難であり、体重の1%程度となる場合が多い⁷⁾。さらに、術後経過に伴って肝組織の増殖・再生による機能回復の程度が小児患者と異なることが臨床経験上認められ、成人患者への小児 PPK パラメータの応用は困難と予想された。京都大学での成人生体肝移植患者 35 例を対象に PPK パラメータを算出したところ、成人患者における tacrolimus の全身クリアランスは体重や術後経過日数だけでなく、移植肝重量、総ビリルビン値および血清クレアチニン値にも影響を受けることが明らかとなった^{8,9)} (Table 1)。また、この成人 PPK パラメータは欧米の脳死全肝移植患者で得られたものと比較して、日本人生体部分肝移植患者の tacrolimus 薬物動態を精度よく反映することが示された。本成人 PPK パラメータにベイズの定理を組合せた入院患者に対する tacrolimus の個別投与设计は、移植後2週間以降の血中濃度に対して良好な予測性を示した。したがって、術後2週間以降については、PPK パラメータを用いた tacrolimus のクリアランス予測が可能となり、このことは結果的に採血回数の減少と血中濃度測定費用の削減に貢献できると考える。

4. 免疫抑制剤の薬物動態制御因子

生体に投与された tacrolimus や cyclosporine は、

Table 1 成人生体肝移植患者 82 例より求めた tacrolimus の PPK パラメータ

パラメータ	PPK 平均値	95%信頼区間
Fixed effects ^a		
θ_1 (L/hr)	0.743	0.561~0.925
θ_2 (L/kg)	1.64	1.48~1.80
θ_3	0.0732	0.0565~0.0899
θ_4	0.792	0.639~0.945
θ_5 (L/hr/day)	0.0157	0.0032~0.0282
θ_6	0.810	0.694~0.926
Random effects		
ω_{CL} (%)	60.0	48.8~69.6
ω_V (%)	35.4	28.6~41.0
ω_F (%)	71.2	52.9~85.7
ρ (CL, F)	0.770	推定不可
σ (ng/mL)	2.57	2.35~2.77

a: θ_n はモデル式 $CL = (\theta_1 + \theta_2 * POD) * \theta_3^{HF} * \theta_4^{RF} * HW/600$, $V = \theta_5 * BW$ and $F = \theta_6$ より求めた。なお、総ビリルビン値が 2.5 mg/dL 以上の場合は $HF = 1$, 未満の場合は $HF = 0$ 。血清クレアチニン値が 1 mg/dL 以上の場合は $RF = 1$, 未満の場合は $RF = 0$ 。

主として肝臓に発現する薬物代謝酵素チトクロム P450 IIIA4 (CYP3A4) によって代謝されること、代謝物および未変化体薬物は引き続き P 糖蛋白質 (Pgp, *MDR1* 遺伝子にコードされる) を介して胆汁中に排泄されることが知られている。また、CYP3A4 や Pgp は小腸粘膜にも発現しており、経口投与されたこれら薬物の吸収過程における代謝・排泄を媒介することによって、薬物の吸収障壁として協働的に機能することから、経口投与された免疫抑制剤の血中濃度を支配する重要な生体因子として位置づけられている¹⁰⁾。したがって、小腸の Pgp や CYP3A4 の同一患者における発現変動や個人差に関する情報は、これら免疫抑制剤の個別投与设计を行ううえで有用な指標になると考えられる。

また、tacrolimus や cyclosporine はそれぞれ FK 506-binding protein (FKBP) または cyclophilin と複合体を形成し、標的蛋白質であるカルシニューリンの脱リン酸化活性を阻害する。したがって、これら結合蛋白質は免疫抑制剤に対する感受性の個人差を規定すると考えられる。しかし、これら蛋白質の遺伝的・量的差異に関わる明確な指標はいまだ見い出されておらず、これら遺伝子を含め種々ゲノム情報を利用した薬物感受性予測マーカーの特定と、有効血中濃度の個別化が望まれる。

Table 2 生体肝移植患者における小腸吸収障壁の発現レベルが及ぼす tacrolimus の薬物動態の影響

カテゴリー	High	Low	P 値
MDR1 mRNA 発現量で分類した場合			
	n=102	n=99	
経口投与量 (mg/kg/day)	0.13±0.01	0.07±0.01	<0.001
tacrolimus の trough 値 (ng/mL)	11.5±0.58	11.0±0.52	0.476
C/D*比	143.8±18.2	230.1±20.9	0.002
CYP3A4 mRNA 発現量で分類した場合			
	n=96	n=105	
経口投与量 (mg/kg/day)	0.10±0.01	0.10±0.01	0.857
tacrolimus の trough 値 (ng/mL)	12.1±0.60	10.5±0.49	0.042

* : C/D, tacrolimus の trough 値/前日の経口投与量

5. 生体肝移植患者における薬物動態 制御因子の役割と臨床応用

生体肝移植術では、患者の小腸を一部用いて移植肝から流れ出る胆汁を通すための胆管再建を行う場合がある。我々は、このときに切除される小腸組織片の一部を用いて小腸上皮細胞に発現する Pgp および CYP3A4 の発現量を定量し、術後の tacrolimus 体内動態との相関解析を行った。その結果、術直後一定の tacrolimus 血中濃度を得るために MDR1 高発現群では、MDR1 低発現群と比較して約2倍の tacrolimus 投与量を必要とすること、すなわち小腸 Pgp 発現量は tacrolimus 体内動態に大きく影響することが明らかとなった¹¹⁾ (Table 2)。また、慢性拒絶反応による再移植例において、小腸 Pgp 発現の上昇に伴う術後の cyclosporine 吸収不良例を経験した¹²⁾。本症例では、慢性拒絶反応に加え慢性的な胆管炎も合併しており、さまざまな臨床症状が小腸の Pgp 発現を変化させること、肝機能が低下した場合には小腸 Pgp を介した免疫抑制剤の小腸管腔中への back flux の影響が大きくなることが示唆された。生体肝移植治療に用いられる移植肝は部分肝であり、そのサイズは移植後、経日的に回復する¹³⁾。Tacrolimus の体内動態についても経日的な全身クリアランスの増大を認めるが⁸⁾、術後初期における有用な投与量設定のための指標が不明であった。以上の結果から、術後初期においては移植肝の機能レベルが低く、小腸 Pgp の発現量が tacrolimus 投与量設定マーカーになると考えられた。現在我々は、術時小腸組織を用いた MDR1 mRNA の定量数値化とそれに基づく tacrolimus の初期投与量設定を継続しており、一定の成果を上げつつある。一方、良好な小腸 Pgp 発現量と tacrolimus の

trough 値/前日の投与量 (C/D) 比の相関関係は、術後10日以降乖離し始める。この原因として、術後の経時的な肝機能の回復（肝重量の増加）とそれに伴う肝クリアランスの増大があげられる。したがって、術後2週間以降は先に述べた PPK とベジアン解析による tacrolimus の個別投与設計が、免疫抑制療法への個別化に貢献すると考えられる。

6. 小腸移植患者における薬物動態 制御因子の役割と臨床応用

生体小腸移植症例についても同様の解析を行ったところ、小腸 Pgp の発現量変動は tacrolimus 体内動態の個体内変動に大きく影響することが示された¹⁴⁾。とくに、術後早期ならびに拒絶反応からの回復過程においては小腸 Pgp の発現量が大きく変動するため、静注を中心とした tacrolimus 血中濃度のコントロールが有効であること、小腸 Pgp の発現量が安定した時点で経口のみに変更することが合理的であることが示唆された。これらの結果を基に、以降実施された2例の小腸移植患者について、移植小腸生検組織の一部を用いた Pgp 発現レベル定量とそれに基づく tacrolimus 投与設計を試みたところ、少なくとも術後50日間における良好な tacrolimus 血中濃度コントロールが可能となった。以上の結果は、小腸 Pgp 発現量が小腸移植患者においても tacrolimus 投与設計の個別化に重要な役割を担うことを示している。

7. MDR1 遺伝子多型情報の免疫 抑制療法への応用の可能性

これまで述べてきたように、肝臓移植患者ならびに小腸移植患者に対する小腸 Pgp 発現レベルは、術後の tacrolimus または cyclosporine を中心とした免疫

抑制療法を円滑に行ううえで有用であると考えられた。最近、Pgpの基質薬物の動態特性が、MDR1遺伝子多型によって影響を受けることが報告されている¹⁵⁾。したがって、小腸Pgpの発現量に影響を与える遺伝子多型を見い出すことができれば、患者一人ひとりの小腸組織を採取・解析するまでもなく、初期投与量を設定することが可能になる。しかし、小腸Pgpの発現量や機能に影響を及ぼすと考えられているMDR1 mRNAのC3435T多型は、生体肝移植患者の小腸Pgp発現量や術後初期のtacrolimus動態に対して有意な影響を示さなかった。また、MDR1遺伝子のC3435T多型は、小腸CYP3A4発現量と有意な相関性を示し、本多型がCYP3A4遺伝子上の小腸CYP3A4発現量に影響を及ぼす未知の多型と連鎖している可能性が示唆された¹⁶⁾。

8. おわりに

免疫抑制を目的として使用される薬物は、臓器移植医療分野のみならず膠原病など自己免疫疾患の領域でも広く使用されている。わが国において、腎臓や肝臓に代表される臓器移植治療で使用する免疫抑制剤は、steroid剤、azathioprine, tacrolimus, cyclosporineおよびmycophenolate mofetil (MMF)や、抗体医薬品として抗CD3モノクローナル抗体(muromonab-CD3)および抗CD25モノクローナル抗体(basiliximab)などがある。最近では、抗CD25モノクローナル抗体(daclizumab)やrapamycin(silolimus)など、本邦でいまだ承認を受けていない薬物の試用とそれらを用いた予後成績が報告されつつあり興味深い。臓器移植後の免疫抑制療法としてまとめられてきた時代から、多様化する時代へと、今後、ますます個別化免疫抑制療法の必要性は高まるであろう。それぞれの原疾患、移植臓器、患者背景、術後経過、薬物感受性および動態特性に応じた個別化が期待される。

文 献

- 1) Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, McMichael J, Lever J, Burckart G, Starzl T. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 1995; **29**: 404-30.
- 2) Lindholm A, Kahan BD. Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on

- outcome after kidney transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1993; **54**: 205-18.
- 3) Kelles A, Herman J, Tjandra MT, Van D, Lombaerts R. Sandimmune to Neoral conversion and value of abbreviated AUC monitoring in stable pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant* 1999; **3**: 282-7.
- 4) Levy GA. C2 monitoring strategy for optimising cyclosporin immunosuppression from the Neoral formulation. *Bio Drugs* 2001; **15**: 279-90.
- 5) Yasuhara M, Hashida T, Toraguchi M, Hashimoto Y, Kimura M, Inui K, Hori R, Inomata Y, Tanaka K, Yamaoka Y. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of FK506 in pediatric patients receiving living-related donor liver transplantations. *Transplant Proc* 1995; **27**: 1108-10.
- 6) Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H, Kiuchi T, Fujita S, Hayashi M, Kawashima M, Tanaka K. Right lobe graft in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2000; **69**: 258-64.
- 7) Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H, Hayashi M, Fujita S, Tanaka K. Living-donor liver transplantation in Kyoto, 1997. *Clin Transpl* 1997; **18**: 191-8.
- 8) Fukatsu S, Yano I, Igarashi T, Hashida T, Takayanagi K, Saito H, Uemoto S, Kiuchi T, Tanaka K, Inui K. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult recipients receiving living-donor liver transplantation. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; **57**: 479-84.
- 9) Fukudo M, Yano I, Fukatsu S, Saito H, Uemoto S, Kiuchi T, Tanaka K, Inui K. Forecasting of blood tacrolimus concentrations based on the Bayesian method in adult patients receiving living-donor liver transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2003. (in press)
- 10) Patel J, Mitra AK. Strategies to overcome simultaneous P-glycoprotein mediated efflux and CYP3A4 mediated metabolism of drugs. *Pharmacogenomics* 2001; **2**: 401-15.
- 11) Hashida T, Masuda S, Uemoto S, Saito H, Tanaka K, Inui K. Pharmacokinetic and prognostic significance of intestinal MDR1 expression in recipients of living-donor liver transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 2001; **69**: 308-16.
- 12) Masuda S, Goto M, Kiuchi T, Uemoto S, Kodawara T, Saito H, Tanaka K, Inui K. Enhanced expression of enterocyte P-glycoprotein depresses cyclosporine bioavailability in a recipient of living-donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2003. (in press)
- 13) Kawasaki S, Makuuchi M, Ishizone S, Matsunami H, Terada M, Kwarazaki H. Liver regeneration in recipients and donors after transplantation. *Lancet* 1992; **339**: 580-1.
- 14) Masuda S, Uemoto S, Hashida T, Inomata Y, Tanaka K, Inui K. Effect of intestinal P-glycoprotein on daily tacrolimus trough level in a living-donor small bowel recipient. *Clin Pharmacol Ther* 2000; **68**: 98-103.
- 15) Fromm MF. The influence of MDR1 polymorphisms on P-glycoprotein expression and function in humans. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; **54**: 1295-310.
- 16) Goto M, Masuda S, Saito H, Uemoto S, Kiuchi T, Tanaka K, Inui K. C3435T polymorphism in the MDR1 gene affects the enterocyte expression level of CYP3A4 rather than Pgp in recipients of living-donor liver transplantation. *Pharmacogenetics* 2002; **12**: 451-7.