

氏名	近藤 朋実
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1206号
学位授与の日付	2019年9月24日
学位論文題名	Assessment of factors associated with mizoribine responsiveness in children with steroid-dependent nephrotic syndrome 「ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者におけるミゾリビン有効性に関連する因子の検討」 Clinical and Experimental Nephrology. 2019;23:1154-1160
指導教授	吉川 哲史
論文審査委員	主査 教授 湯澤 由紀夫 副査 教授 鈴木 達也 教授 橋本 修二

論文内容の要旨

【緒言】

小児ネフローゼ症候群の多くはステロイド感受性であるが、約8割に再発がみられ、さらに約3割の症例はステロイドの減量または中止とともに再発を繰り返すステロイド依存性ネフローゼ症候群(SDNS)となる。SDNS症例は長期の高用量ステロイドによる副作用の発現が問題となるため、再発予防に各種免疫抑制薬が用いられる。各種免疫抑制薬の中で、ミゾリビン(MZR)は比較的副作用の少ない薬剤のため小児科領域ではよく使用される薬剤であるが、その有効性については定まった見解がない。

【目的】

MZR有効群、無効群間で臨床的特徴を解析し、小児SDNSに対する有効性を予測するパラメータを明らかにする。

【方法】

MZR治療を実施したSDNS患児47名(男児43名)をMZRの有効群(16例)と無効群(31例)に分け、MZR投与後の薬物動態を含めた臨床的特徴を後方視的に比較検討した。有効群はMZR以外の免疫抑制薬を使用せず寛解維持が可能であった患児、無効群はMZRでは寛解維持が困難でシクロスポリンやシクロフォスファミド治療の導入を要した患児と定義した。MZR投与後の血中濃度を測定し、血中濃度-時間曲線下面積(AUC₀₋₄)を算出、MZR有効群、無効群間で薬物動態を含む各種臨床所見等について比較解析した。

【結果】

薬物動態試験では、内服後4時間までの血中濃度-時間曲線下面積(AUC₀₋₄)と2時間値(C₂) (r = 0.96, p<0.0001) または最大血中濃度(C_{max}) (r = 0.97, p<0.0001) の間に強い相関を

認め、さらにAUC₀₋₄と尿中排泄率の間にも有意な正の相関を認めた(r=0.57, p<0.05)。有効群と無効群の臨床的特徴の比較では、腎機能、年齢、体重、体重あたりの1日投与量、C₂、C_{max}、AUC₀₋₄に関しては全て両群に有意な違いは見られなかったが、体重あたりの投与量は有効群で有意に低値であった(p=0.0007)。また、C₂/(体重あたりの投与量)、C_{max}/(体重あたりの投与量)、AUC₀₋₄/(体重あたりの投与量)は有効群で有意に高値であり(それぞれp=0.0034, 0.0026, 0.0019)、ROC解析によるカットオフ値は、それぞれ0.55、0.58、1.37であり、この中でC_{max}/(体重あたりの投与量)の感度が65.4%、特異度が95.9%と比較的大きかった。

【考察】

MZRが有効性を発揮するためには、高い血中濃度を要することが指摘されてきた。しかし、本研究結果では有効例と無効例の間の最大血中濃度に差がみられず、必ずしも血中濃度と有効性に関連がないことが示された。一方、投与量当たりの血中濃度が高い症例、すなわち体重あたりの投与量が少なくても血中濃度が上昇しやすい児が有効例に多いという結果が得られた。よってバイオアベイラビリティの差に伴う薬剤血中濃度の推移ではなく、リンパ球や糸球体ポドサイト等の標的細胞に発現するMZRトランスポーターの発現量や機能の違いが関連する可能性が示唆された。

【結論】

MZRは一部のSDNS症例では有用な免疫抑制薬であり、C_{max}/(体重あたりの投与量)>0.58となる症例では有効性を期待することができる。その有効性は、MZR投与量や腸管に発現するトランスポーターを介した吸収効率に依存した薬剤血中濃度の推移ではなく、標的細胞におけるMZRトランスポーターの発現量や移行効率によって左右されると考えられた。

論文審査結果の要旨

小児特発性ネフローゼ症候群の多くはステロイド感受性で腎予後良好な疾患であるが、頻回再発やステロイド依存性の症例に対するステロイド薬長期投与に伴う副作用が問題となる。ステロイド代替薬として各種免疫抑制薬が用いられるが、シクロスポリンなどは再発抑制効果が強い一方、副作用のため長期使用が困難である。ミゾリビン(MZR)は本邦で開発された代謝拮抗薬で、副作用は少ないが再発予防効果については結論が出ていない。

本研究は、MZR有効例と無効例について後方視的に検討し、体重当りの投与量分の内服2時間後血中濃度(C₂)、最大血中濃度(C_{max})、内服後4時間までの血中濃度時間曲線下面積(AUC₀₋₄)が有効群で有意に高いことが示され、有効性を予測するカットオフ値も設定した。一方、C₂、C_{max}、AUC₀₋₄には差がないことから、有効群と無効群では薬剤の標的細胞である免疫担当細胞や糸球体上皮細胞などに発現するMZRトランスポーターの発現量や機能に相違がある可能性が示唆された。

本研究は後方視的研究であるが、小児では困難が予想される血中薬物動態の詳細な解析を基盤として結論を導きだしており、さらに本研究結果に基づき患者選択することで、より副作用の少ない免疫抑制療法が可能となり臨床的にも極めて有用性の高い研究である。さらに、審査委委員会での質疑応答も的確であったことから博士論文として十分に値すると判断した。