



Title	Low-dose ciclosporin mizoribine and prednisolone in renal transplantation : A new triple-drug therapy
Author(s)	小角, 幸人
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37565
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・（本籍）	小 角 幸 人
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 9 5 9 0 号
学位授与の日付	平成 3 年 3 月 14 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	Low-dose ciclosporin mizoribine and prednisolone in renal transplantation : A new triple-drug therapy (シクロスポリン, ミゾリビン, プレドニゾロンによる 3 剤併用免疫抑制療法)
論文審査委員	(主査) 教 授 園田 孝夫 (副査) 教 授 森 武貞 教 授 鎌田 武信

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

シクロスポリン (CsA) の使用により, 腎移植患者の生存率や生着率は著しく改善したが, CsA による腎, 肝, 脾に対する毒性が問題となっている。ミゾリビン (Mzr) は副作用も少なく, 犬の実験で免疫抑制効果も認められており, かつ少量の CsA との併用で, Synergistic な効果も認められている。腎移植においても, CsA と Mzr の Synergistic な効果を確認し, CsA の毒性を防ぎ, かつ多剤併用による過剰免疫抑制を避ける目的で CsA, Mzr, プレドニゾロン (Pred) による 3 剤併用導入療法を行ない, その有効性について検討した。

(方 法)

1. 症例 1987年7月1日から1989年6月30日までに大阪大学泌尿器科において行なった腎移植54例（生体腎42例, 死体腎12例）を対象とした。コントロール群としては, CsA と Pred の 2 剤併用群72例（生体腎60例, 死体腎12例）と CsA, アゼチオプリン (Aza), Pred の 3 剤併用群30例（生体腎15例, 死体腎15例）を用いた。2 剤併用群を CP 群, Aza 併用 3 剤群を CAP 群, Mzr 併用 3 剤群を CMP 群と略す。
2. 各群の免疫抑制法 CP 群は, CsA を $10 \sim 12 \text{ mg/kg/day}$ にて開始し, 3 カ月から 6 カ月で維持量まで減量した。CAP 群と CMP 群は, CsA を 6 mg/kg/day にて開始した。CAP 群は Aza を $1 \sim 2 \text{ mg/kg/day}$ で投与。CMP 群は Mzr を $2.5 \sim 5 \text{ mg/kg/day}$ で投与した。急性拒絶反応に対しては, まずメチルプレドニゾロンによるパルス療法を 2 ～ 3 回施行し, 無効の場合は, 抗リンパ球グロブリン (ALG) を使用し, CMP 群では OKT 3 を使用している。

合併症については、腎移植後3カ月以内に発生したものについて各群を比較した。

各群の背景因子の比較では、CP群のレシピエントやドナーの年齢が3剤併用群よりも明らかに低かったが、他の因子は特に差はみられなかった。

(結 果)

- 1) 患者生存率：1年および2年患者生存率はCP群で98.6%と97.2%，CAP群96.7%と93.0%，CMP群100%と100%であり、各群間に差はみられなかった。
- 2) 腎生着率：CMP群の1年及び2年腎生着率はともに91.6%であり、CP群の88.9%と83.3%やCAP群の90.0%と86.3%と比較して改善しているが、有意差はない。
- 3) 拒絶反応：3カ月以内の各群の拒絶反応の頻度には差はみられないが、初回拒絶反応の出現日は、CP群 36.2 ± 6.4 日，CAP群 25.7 ± 3.1 日，CMP群 14.4 ± 3.1 日であり、3剤群のほうが2剤群よりも有意に早く、さらに3剤群でもCAP群よりもCMP群が有意に早くなっている。さらに、CMP群では拒絶反応を起こした28例中24例でステロイド抵抗性のためにALGあるいはOKT3を使用している。
- 4) 腎機能：各群の1年および2年目の腎機能は、CP群が 1.82 ± 0.13 と 1.62 ± 0.08 mg/dl，CAP群が 1.85 ± 0.12 と 2.20 ± 0.24 mg/dl，CMP群が 1.53 ± 0.09 と 1.27 ± 0.09 mg/dlであり、CMP群は他の2つの群と比較して、有意に低くなっている。
- 5) 合併症：3剤併用によりCsAの腎毒性は減少し、CAP群では白血球減少症が多く、特に生体腎では有意に多かった。CMP群の死体腎で白血球減少症が多いが、CAP群とは有意差はない。
- 6) 免疫抑制法の変更：CP群72例中26例（36.1%），CAP群30例中20例（40.4%），CMP群54例中15例（27.8%）で他の療法に変更した。
- 7) 薬剤投与量とCsAやMzrの濃度：

CsAはCP群とCAP・CMP群で1カ月までは有意差がみられたが、2カ月以降は差がみられなくなった。Predの投与量は3剤併用群で明らかに減量された。

各群でCsA及びMzrの濃度を測定したが、CP群やCAP群では減量が目標どおりにすすんでいるが、CMP群では減量がやや遅れた。

クレアチニン・クリアランス（CCR）とMzr trough levelは相関係数0.8025と比較的良好な相関性が認められた。CCRが60ml/min以下になると、Peak levelが上昇し、蓄積傾向を認め、特にCCRが40ml/min以下では蓄積すると思われた。

(総 括)

CsA, Mzr, Predによる3剤併用導入療法は、患者生存率や腎生着率に差がなく、血清クレアチニン値を良好に保つことが可能であり、CsAとMzrのsynergisticな効果が確認された。さらに、腎毒性が減少し、多剤併用による過剰免疫抑制を避ける目的も、ある程度達成されたと考えている。

論文審査の結果の要旨

腎移植において、シクロスポリン (CsA) とミゾリビン (Mzr) の synergistic な効果を確認し、CsA の毒性を防ぎ、かつ多剤併用による過剰免疫抑制を避ける目的で、CsA, Mzr, プレドニゾロン (Pred) による 3 剤併用導入療法を行ない、その有効性について検討した。1987年7月1日から1989年6月30日までに大阪大学泌尿器科において行なった腎移植54例を対象とした。コントロール群としては、CsA と Pred の 2 剤併用療法群72例と CsA, アザチオプリン (Aza), Pred の 3 剤併用療法群30例を使用した。

1 年および 2 年の患者生存率および腎生着率はともにコントロール群と比較して、有意差はなく、また 3 カ月以内の各群の拒絶反応の頻度にも差はみられなかった。しかしながら、この免疫抑制法により 1 年および 2 年目の腎機能は、コントロール群よりも明らかに良好に保たれ、また腎毒性などの合併症も減少した。

CsA と Mzr の synergistic な効果が臨床的に確認され、さらに、腎毒性を減少せしめ、かつ多剤併用による過剰免疫抑制を避ける目的を果たすことに成功したもので、学位論文として価値がある。