（様式　乙 6）

氏　　名	和田　裕美子
（ふりがな）	（わだ　ゆみこ）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	乙博医第 11 号
学位審査年月日	令和 4 年 1 月 28 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題名	Therapeutic drug monitoring of cyclosporine microemulsion in patients with corticosteroid-resistant systemic lupus erythematosus （コルチコステロイド抵抗性全身性エリテマトーデス患者におけるシクロスポリンマイクロエマルションの治療薬モニタリング）
論文審査委員	（主）　教授　髙井　真司 教授　朝日　通雄 教授　芦田　明

学位論文内容の要旨

≪目　的≫

全身性エリテマトーデス（SLE）は長期にわたり再燃と寛解を繰り返し、様々な臓器障害を起こしうる全身性自己免疫性疾患である。シクロスポリン A（CSA）はステロイド抵抗性の SLE に伴う腎炎や血球障害等で有効性が報告されている。臓器移植領域において CSA の血中濃度時間曲線下面積（AUC）が臨床効果や副作用と高い相関性があると報告されている。SLE 治療において慣習的に CSA は 3-5 mg/kg/日を朝夕食後分割で投与されているが、CSA の至適投与方法やその臨床的影響を検討した報告は少ない。本研究では、CSA の投与方法が CSA 血中濃度に及ぼす影響を後ろ向きに検討した。また、CSA の用量と血中濃度が SLE に対する治療効果と腎毒性に及ぼす影響についても検討した。

≪対象と方法≫

当科で、2002 年 5 月から 2011 年 6 月の間に CSA（ネオーラル®）を投与した SLE 患者 16 例（男性 5 例、女性 11 例）を対象とした。7 例では、CSA は朝夕食後分割で投与され、9 例では朝食前に単回投与された。CSA 開始前と 6 か月後の血清クレアチニン（Cr）値、尿素窒素（BUN）値、カリウム（K）値、尿酸（UA）値、補体 C3（C3）価、抗 ds-DNA 抗体価、半定量的な SLE 疾患活動性指標（SLE disease activity index 2000: SLEDAI-2K）と、CSA 開始時のプレドニゾロン（PSL）用量、CSA 用量、CSA を併用する理由となった SLE 病変、予後を診療録より抽出した。

CSA 内服直前（C0）、2 時間後（C2）、4 時間後（C4）、6 時間後（C6）の血中濃度はモノクローナル抗体を用いた蛍光偏光免疫測定法で測定した。CSA 内服直前から 6 時間後までの AUC を、AUC0-6＝C0＋2(C2＋C4)＋C6 の計算式より算定した。

得られた値は平均値±標準偏差（範囲）で表示した。データ間の相関は Spearman の相関係数を用いた。データの平均値と SE の単変量比較は Mann Whitney U 検定で行い、重回帰分析を用いて変動を検討した。

≪結　果≫

対象患者の平均年齢は 37.4（17-55）歳であった。CSA 導入理由は、血球障害 7 例、間質性肺炎 1 例、腎炎 1 例、皮疹 1 例、低補体血症 5 例であった。PSL 用量 35.5±4.32 mg/日、CSA 用量 184.4±14.6 mg/日であった。平均 C0 114.2±20.6 ng/ml、C2 1159.1±120.5 ng/ml であった。

治療開始 6 か月後に評価し得た症例では、治療前と比較して血清 C3 値（10 例）は有意に上昇し、抗 ds-DNA 抗体価（10 例）、SLEDAI-2K（9 例）は有意に減少していた（それぞれ P＝0.047、0.035、0.004）。

C0 と C2 は全例で測定していたが、AUC0-6 を算出できたのは 8 例であった。全例で C2 がピーク濃度であり、AUC0-6 と C2 は有意な正相関を認めたが（相関係数 0.905、P＝0.002）、C0、C4、C6 では有意な相関は無かった。

CSA の血中濃度/用量比（C/D）では、C2/D は朝夕食後分割投与より朝食前単回投与の方が有意に高値であったが（相関係数 0.355、P＝0.015）、C0/D では有意な差が無かった。

CSA 開始後 6 か月間の CSA 用量、C0、C2 の平均値と、CSA 投与前と投与 6 か月後の各 SLE 疾患活動性指標の変化との相関を検討した結果、C2 の平均値と SLEDAI-2K の改善が相関する傾向があった（相関係数 0.633、P＝0.067）。多変量解析では、PSL 用量ではなく、C2 が CSA 開始後 6 か月間の SLEDAI-2K の改善に有意に寄与していた（P＝0.037）。

CSA 開始前と 6 か月後に評価し得た 10 症例について、6 か月間の CSA 用量、C0、C2 の平均値と、CSA 開始前と 6 か月後の血清 Cr、BUN、K、UA 値の変化との相関を検討した結果、CSA 用量と C0 の平均値が血清 UA 値の増加と有意に相関していた（それぞれ相関係数 0.691、0.699、P＝0.027、0.025）。また、CSA 用量と血清 Cr 値の上昇が相関する傾向があった（相関係数 0.629、P＝0.052）。

≪考　察≫

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の患者において、C2 を 600～700 ng/ml 以上に保つことが、寛解を維持し、再発率を低下させると報告されている。しかし、SLE 患者において、血中 CSA 濃度とその臨床効果の関連を検討した報告はこれまでに無かった。本研究では、CSA の朝夕食後分割投与よりも C2 が有意に高値になる朝食前単回投与の方が、治療効果が高くなる可能性を示した。また、C2 が SLE 疾患活動性の改善に関連しており、C0 よりも C2 モニタリングの方が、治療効果の予測に有用である可能性が示された。

朝食前の CSA の単回投与は朝夕食後分割投与よりも、腎毒性を含む CSA 関連副作用の軽減に優れていることが報告されている。CSA 曝露時間の延長は、腎障害の発症に関連しており、C0 は C2 よりも腎障害の発症に関連しているとされ、CSA 用量および C0 が 6 か月の UA の増加（Δ6UA）と CSA 用量が Cr の増加（Δ6Cr）と関連したという本研究での結果と矛盾しない。

本研究では、朝食前の CSA 単回投与は、朝夕食後分割投与と比較して、C2 が有意に高値であったが、C0 に有意な差は無かった。腎毒性に関連する C0 を上昇させることなく、

治療効果に関連する C2 を上昇させる朝食前単回投与は、慣習的な朝夕食後分割投与よりも有用である可能性が示唆された。

≪結　論≫

SLE 患者を対象とした本研究では、従来の CSA 食後分割投与と比較して、CSA を食前に単回投与した方が、治療効果が高い可能性があること、そして、その効果予測に C2 モニタリングが有用であることが示唆された。

（様式　乙 7）

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

全身性エリテマトーデス（SLE）は長期にわたり再燃と寛解を繰り返し、様々な臓器障害を起こしうる全身性自己免疫性疾患である。シクロスポリン A（CSA）はステロイド抵抗性の SLE に伴う腎炎や血球障害等で有効性が報告されている。しかし、CSA は慣習的に 3-5 mg/kg/日を朝夕食後分割で投与されているが、SLE 患者において CSA の至適投与方法やその臨床的影響を検討した報告は無い。そこで、申請者らは CSA の投与方法がその血中濃度に及ぼす影響を後ろ向きに検討した。また、CSA の用量と血中濃度が SLE に対する治療効果と腎毒性に及ぼす影響についても検討した。

本研究では、CSA（ネオーラル®）を投与した SLE 患者 16 例を対象とした。CSA の血中濃度を内服直前（C0）、2 時間後（C2）、4 時間後（C4）、6 時間後（C6）に測定し、CSA 内服直前から 6 時間後までの AUC を、AUC0-6＝C0＋2（C2＋C4）＋C6 の計算式より算定した。SLE の臨床像として、血清クレアチニン（Cr）値、尿素窒素（BUN）値、カリウム（K）値、尿酸（UA）値、補体 C3（C3）価、抗 ds-DNA 抗体価、半定量的な SLE 疾患活動性指標（SLE disease activity index 2000: SLEDAI-2K）を、CSA 開始前と 6 か月後でそれぞれ診療録より抽出した。また、SLE に対する治療内容として、CSA 開始時のプレドニゾロン（PSL）用量、CSA 用量も抽出した。その結果、AUC0-6 と C2 は有意な正相関を認めたが、C0、C4、C6 では有意な相関は無かった。CSA の血中濃度/用量比（C/D）では、C2/D は食後分割投与より食前単回投与の方が有意に高値であったが、C0/D では有意な差が無かった。CSA 開始後 6 か月間において、C2 の平均値と SLEDAI-2K の改善が相関する傾向があった。PSL 用量ではなく C2 が、CSA 開始後 6 か月間の SLEDAI-2K の改善に有意に寄与していた。また、CSA 用量と C0 の平均値が、血清 UA 値の増加と有意に相関し、CSA 用量と血清 Cr 値の上昇が相関する傾向があった。

以上の結果より、C2 が SLE 疾患活動性の改善に関連しており、治療効果の予測に有用である可能性を示した。また、腎毒性に関連する C0 を上昇させることなく、治療効果に関連する C2 を上昇させる朝食前単回投与は、慣習的な朝夕食後分割投与よりも有用である可能性が示唆された。本研究は、将来的な難治性自己免疫疾患の改善に有用な情報を提

供していると考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 14 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Modern Rheumatology　25(5)：　708-713, 2015 Sep

doi：　10.3109/14397595.2015.1034401