

氏 名	中田 智之
(ふりがな)	(なかた さとし)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第50号
学位審査年月日	令和5年1月18日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Risk factors for nephrotoxicity due to tacrolimus therapy for ulcerative colitis 潰瘍性大腸炎に対するタクロリムス治療による腎機能障害のリスク因子
論文審査委員	(主) 教授 芦田 明 教授 森 龍彦 教授 武内 徹

学位論文内容の要旨 (案)

《背景》

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) は再燃と寛解を繰り返す慢性炎症性疾患である。中等症以上の UC にはステロイドが投与され、ステロイド抵抗性あるいは依存性の難治性 UC に対しタクロリムス (TAC) が治療選択肢の一つとなる。TAC は重症度の高い UC に対しても高い有効性を示すが、高率に腎機能障害をきたすことが知られている。

腎機能障害は急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) と慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の2つに分類される。UC における TAC 腎機能障害の多くは AKI であり、TAC を減量あるいは中止することで改善する。しかし TAC を減量あるいは中止した場合、本来の目標トラフ値を維持できないため、TAC 治療の有効性が低下する可能性がある。そのため腎機能障害の発生は臨床上重要な課題であるが、腎機能障害発生のリスク因子につ

いて検討した報告はない。

《目的》

UC に対する TAC 治療において、腎機能障害発生のリスク因子を検討し、さらに腎機能障害が TAC の治療成績に影響するかどうかを明らかにする。

《方法》

2011年1月～2019年5月にTAC投与した中等度～重症のUC患者93症例を対象とし、後方視的に検討した。TACは初期投与量0.1mg/kg/dayで開始し、1日2回経口投与した。血清トラフ値を適宜測定して投与量を調整し、10-15ng/mLを2週間維持し(高トラフ期)、以後は5-10ng/mLを3ヶ月間継続した(維持トラフ期)。TAC開始3ヶ月後よりTACを漸減の上、中止した。TAC漸減または中止すると、UCが悪化する症例はTACを継続した。

UCの疾患活動性の評価はLichtiger indexを用い、臨床的寛解は3点以下と定義した。AKIはKidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 診断基準に基づき、TAC投与前と比較してクレアチニン(CRE)値が1.5倍以上増加または0.3mg/dl以上増加と定義した。AKIが発生した時期により、高トラフ期にAKIを発症したものを高トラフ期群、維持トラフ期にAKIを発症したものを維持トラフ期群とした。CKDはKidney Disease

Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney diseaseに基づきTAC投与終了後に下記的一方または両方が3ヶ月以上持続することと定義した：①腎機能障害を示唆する所見(検尿異常、画像異常、血液異常、病理所見など)の存在、②GFR 60mL/min/1.73m²未満。

臨床的背景因子の比較において、カテゴリ変数はFisher exact testを、連続変数はMann-Whitney U testを用いた。TAC投与期間の比較にはWilcoxon signed-rank testを用いた。またAKI発症の予測因子を多変量ロジスティック回帰にて解析した。

《結果》

UC患者93症例の年齢(中央値)は45歳、男性が60.2%であった。血清CRP値とLichtiger CAIの中央値はそれぞれ2.0mg/Lと12であった。TAC総投与期間(中央値)は160日、TAC治療開始3ヶ月後の臨床的寛解率は65.6%(61/93)であった。TAC投与期

間中に AKI を発症したものは 44 例 (47.3%) であり、そのうち高トラフ期群 34 例 (36.6%)、維持トラフ期群 10 例 (10.8%) で、AKI 発症までの TAC 投与期間 (中央値) は高トラフ期群 10 日、維持トラフ期群 54.5 日であった。AKI 発症時のトラフ (中央値) は高トラフ期群が 16ng/mL、維持トラフ期群が 8.1ng/mL であった。高トラフ期群のうち、トラフ値が本来の目標値である 15ng/mL を超えた時期に AKI を発症した症例が 17 例 (38.6%) あった。

AKI 発症群と非発症群の臨床的背景の比較では、AKI 発症例において男性が有意に多かった (男性/女性 : AKI(+)/33/11 vs. AKI(-)/23/26; $P=0.006$)。また TAC 投与開始時の CRP (中央値) は AKI 発症群において有意に高かった (2.78 vs. 0.82; $P=0.018$)。男性、CRP、年齢による多変量ロジスティック回帰での解析では男性が有意に AKI と関連していた (AOR=4.38, 95% CI[1.69-11.3], $P=0.002$)。

次に腎機能障害が TAC 治療成績に及ぼす影響について検討した。AKI 発症例における TAC 治療による寛解率は、非発症例と比較して有意に低かった (54.5% (24/44) vs. 75.5% (37/49); $P=0.034$)。

TAC 治療終了後に CKD に至ったのは 6 例 (6.5%) であり、CKD 発症例では全例で TAC 投与中に AKI を発症していた。TAC 総投与期間は AKI 非発症例、AKI 発症 CKD 非発症例、AKI 発症 CKD 発症例において有意差はなかった。一方 AKI 発症後に、腎機能障害が存在する状態のまま TAC を継続投与した期間は、CKD 発症例では CKD 非発症例と比較して有意に長く (CKD(+)/51.5 日 vs. CKD(-)/29 日; $P=0.016$)、AKI の状態で TAC を長期間投与することが CKD 発症に繋がることを示唆された。

《考 察》

UC に対する TAC 治療では、高率に AKI が発症した。AKI 発症した症例における寛解率は非発症例より有意に低く、腎機能障害の発生が TAC の治療成績に悪影響を及ぼすことが明らかとなった。また、腎機能障害が存在する状態のまま TAC を長期間投与することが CKD 発症に繋がることを明らかになった。

AKI を発症した 44 例のうち、発症時の TAC トラフ値が 15ng/mL を超えている症例が

17例（38.6%）と多く、トラフ値 15ng/mL を超えないように注意して TAC 投与量を調整する必要があることが示唆された。また男性であることが AKI 発症の独立したリスク因子であった。これまでいくつかの腎疾患では女性よりも男性において進行が早いことが報告されているが、女性ホルモンが腎保護に関与していると示唆されている。本研究では薬剤性腎障害が男性の方が生じやすいことを初めて報告した。

TAC による CKD 発症は 6 例（6.5%）で、AKI 状態での TAC 治療継続により腎臓に慢性的な障害をきたし、CKD の発症に繋がった可能性がある。そのため AKI 発症後は、腎機能障害が改善するまで TAC を減量あるいは中止した方がよいことが示唆された。

《結 論》

UC における TAC 治療は高率に腎機能障害を発生し、男性が AKI のリスク因子であった。また AKI の状態で TAC を長期間継続することが CKD 発生に繋がっていた。腎機能障害の発生は TAC の治療成績に影響していたことから、腎機能障害の発生に注意して TAC を投与することが重要であることが示唆された。

(様式 甲6)

論文審査結果の要旨 (案)

カルシニューリン阻害薬である TAC はステロイド抵抗性・依存性の難治性 UC に対し高い寛解導入効果を示すが、高率に腎機能障害をきたす。腎機能障害は AKI と CKD の二つに分類され、TAC による腎機能障害はほとんどが可逆的な AKI である。AKI は TAC の減量もしくは中止にて改善するが、その場合は目標のトラフ値を維持できない。よって TAC の治療効果が低下することが予測されるが、詳細は明らかとなっていない。申請者らは、UC における TAC 治療による腎機能障害発生のリスク因子、および腎機能障害が TAC の治療成績に影響するかどうかを明らかにすることを目的として研究を行った。

結果として、UC に対する TAC 治療では高率に可逆性の AKI が発症し、『男性』が AKI 発症の独立したリスク因子であった。また AKI の状態で TAC を長期間継続投与することが CKD 発生に繋がっていた。さらに AKI を発症した症例における TAC 治療による寛解率は非発症例より有意に低く、腎機能障害の発生が TAC の治療成績に悪影響を及ぼすことを明らかとした。

一般に腎疾患には性差があることが知られており IgA 腎症、膜性腎症、CKD は女性よりも男性において進行が早い。一方、薬剤性腎障害に関して男性の方が生じやすいという報告はなく、本研究が初めてである。また AKI の状態で TAC 治療を継続することにより腎臓に慢性的な障害をきたし、CKD の発症に繋がったと考えられる。申請者らは AKI 発症後には、腎機能障害が改善するまで TAC を減量あるいは中止した方がよいことを提言しており、実際の臨床の場において役立つ知見と考える。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 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)

Internal Medicine 103(5): 1-8, 2022 in press

Doi: 10.1159/000524594