

腎移植前後における処方薬剤の変化に関する調査

吉岡史郎^{*1}, 松浦克彦¹, 杉山 正², 伊藤善規¹岐阜大学医学部附属病院薬剤部¹岐阜薬科大学実践社会薬学²Survey on Prescription Changes in Patients
Following Renal TransplantationShiro Yoshioka^{*1}, Katsuhiko Matsuura¹, Tadashi Sugiyama² and Yoshinori Itoh¹Department of Pharmacy, Gifu University Hospital¹

Laboratory of Pharmacy Practice and Social Science,

Gifu Pharmaceutical University²〔 Received April 24, 2007
Accepted August 16, 2007 〕

Forty-two patients were surveyed regarding prescription changes and incidence of adverse events after undergoing renal transplantation at Gifu University Hospital. Immunosuppressive therapy including methylprednisolone, tacrolimus, mycophenolate mofetil and basiliximab (monoclonal antibody against human interleukin-2 receptor) was administered after renal transplantation. As there was a significant increase in plasma concentrations of total cholesterol in 16 patients (171.0 ± 19.4 mg/dL to 234.7 ± 20.8 mg/dL) and a significant elevation of uric acid levels in 13 patients (5.3 ± 1.3 mg/dL to 8.7 ± 0.5 mg/dL) ($P < 0.01$), drugs for hyperlipidemia and hyperuricemia were also prescribed for these patients. In addition to these changes, anti-osteoporosis agents were more frequently prescribed after transplantation. In contrast, there was a reduction in prescriptions for anti-hypertensive drugs and anti-hyperkalemia agents were reduced after the operation. The hyperlipidemia and hyperuricemia were presumably adverse effects of the immunosuppressants and since they are known risk factors of graft rejection, we feel that it is important to check laboratory data and prescriptions for patients who have undergone renal transplantation in the practice of pharmaceutical care.

Key words renal transplantation, immunosuppressants, hyperlipidemia, hyperuricemia, osteoporosis, practice of pharmaceutical care

緒 言

岐阜大学病院(以下、当院と略す)では、2000年4月より腎移植を開始し、これまでに84例の患者に対して腎移植が行われている。移植後には移植片拒絶反応を抑制するためにタクロリムスもしくはシクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト[®](中外製薬(株)))および副腎皮質ステロイド剤といった免疫抑制剤が投与される。薬剤部では、移植開始当初からシクロスポリンやタクロリムスの治療的血中濃度モニタリング、および腎移植患者に対する薬剤管理指導業務に関わってきた。移植腎が免疫学的な拒絶により脱落しないように免疫抑制剤の至適濃度を維持する必要があるが、免疫抑制剤はさ

まざまな副作用を発現しやすい。一方、移植腎の機能脱落は免疫学的機序のみならず非免疫学的機序によっても引き起こされる。免疫抑制剤の副作用である高血圧や高脂血症は移植腎の機能脱落のリスク因子となっている^{1,2)}。事実、脂質低下剤の投与により血中総コレステロール値を低下させると移植腎における慢性機能不全を軽減することが知られている³⁾。さらに、Ca拮抗薬やアンギオテンシンII受容体遮断薬(ARB)を用いた降圧療法の移植腎に対する保護的効果についても報告されている⁴⁾。また、シクロスポリンやタクロリムスによって腎尿細管での尿酸排泄能が低下し、高尿酸血症が引き起こされることがある。高尿酸血症も移植後の腎機能を低下させ、腎機能喪失のリスクとなると考えられている⁵⁾。したがって、腎移植患者に対して副作用モニタリングを行

* 岐阜市柳戸1-1-1, Yanagido, Gifu-shi, 501-1194 Japan

い、副作用を回避もしくは軽減することは、移植腎の生着率の向上の観点からも極めて重要であり、薬剤師が果たすべき役割は大きい。

本研究においては、当院にて腎移植が行われた患者を対象として、移植前後における処方内容の変化および血液検査値の変化について調査した。

方 法

1. 対象

2000年4月から2005年7月の間に岐阜大学病院にて腎移植が行われた42人の患者を対象とした。患者のプロフィールは表1に示した。

2. 腎移植後における免疫抑制療法

移植後の免疫抑制療法として、タクロリムス(プログラフ®、アステラス製薬(株))、ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)およびメチルプレドニゾロン(メドロール®, ファイザー(株))の3剤+バシリキシマブ(シムレクト®, ノバルティスファーマ(株))が実施された。術直後はタクロリムス点滴静注(0.015 mg/kg/day)を行った。その後0.1 mg/kg/dayの経口投与を開始した。その後維持量としてトラフ値が7-10 ng/mLとなるように用量調節した。ミコフェノール酸モフェチルは1日投与量として20-30 mg/kgを用いた。メチルプレドニゾロンは維持量として4-6 mg/dayを投与した。なお、バシリキシマブは2002年7月以降の腎移植術施行患者より適応され、34例に投与された。本剤は、移植術前2時間以内に20 mg、および移植術4日後に20 mgの計2回、それぞれ静注された。

3. 処方内容の調査

診療録より患者情報、移植前および移植後6カ月に

ける処方薬剤、処方内容、ならびに血清検査値を抽出し、患者1人あたりに処方された薬剤数を比較した。さらに、降圧薬、高K血症治療薬、脂質低下剤、高尿酸血症治療薬、骨粗鬆症治療薬等、各疾患治療薬が処方された患者数を移植前後で比較した。血清検査値としては、移植後に脂質低下剤もしくは高尿酸血症治療薬が処方された患者について、血中総コレステロール値ならびに尿酸値を移植前および移植後の治療薬投与前ならびに投与1カ月後で比較した。

4. 統計解析

データの解析はStatistics Program for Social Science for Windows (SPSS II, ver. 11, SPSS Inc)を用いて行った。移植前後における処方薬剤数の比較はWilcoxon符号付き順位検定により行った。また、移植前後における各疾患に対する処方が行われた患者の割合を比較し、有意差の検定は² testにより行った。有意水準5%未満を有意差有と判定した。さらに、腎移植もしくは移植後の免疫抑制療法をリスク要因として、各疾患に対する薬剤が処方されるオッズを多重ロジスティック解析により算出した。一方、移植後に脂質低下剤もしくは高尿酸血症治療薬が処方された患者について、血中総コレステロール値および尿酸値を移植前後で比較し、有意差の検定をDunnett's testにより行った。

結 果

1. 移植後における拒絶反応

42人の腎移植患者において移植3カ月後に拒絶反応を引き起こした患者は14例であった。また、移植6カ月後における血漿中クレアチニン値(SCr)は男性 1.37 ± 0.35 mg/dL (n=22)、女性 1.05 ± 0.42 mg/dL (n=20)であった。

2. 腎移植前後における処方薬剤数の変化

患者1人あたりに処方された薬剤総数は移植前において平均6.0剤(2剤-13剤)であったのに対して、移植後では9.4剤(6剤-15剤)であり、移植後において有意($P < 0.01$, Wilcoxon符号付き順位検定)な増加が認められた(図1A)。

また、腎移植後に増加した処方薬は脂質低下剤(移植前:5人;移植後19人, $P < 0.01$)、高尿酸血症治療薬(移植前:8人;移植後16人, $P = 0.09$)および骨粗鬆症治療薬(移植前:1人;移植後17人, $P < 0.01$)であり、逆に減少した処方薬は降圧薬(移植前:33人;移植後19人, $P < 0.01$)および高K血症治療薬(移植前:6人;移植後0人, $P = 0.034$)であった(図1B)。

表1. 岐阜大学病院にて2000年4月から2005年7月の間に腎移植が行われた患者のプロフィール

項目	
患者数	42人
男性	22人
女性	20人
年齢	39.9±12.3歳 (18歳-65歳)
原疾患	
糖尿病	5人
慢性腎不全	37人
その他の疾患	
高血圧症	34人
高脂血症	5人
高尿酸血症	8人
免疫抑制剤	
タクロリムス	42人
メチルプレドニゾロン	42人
バシリキシマブ	34人

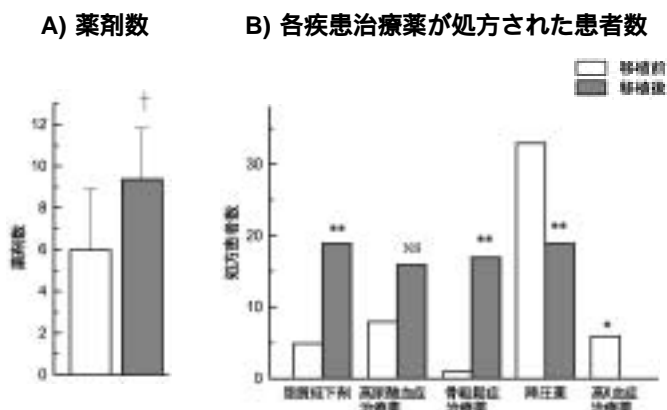


図1. 腎移植前後における患者1人あたりの処方薬剤数(A)および各種疾患治療薬毎の処方患者数(B)の比較
腎移植施行患者は42人。移植前および移植6カ月後における処方薬剤数ならびに処方患者数を比較した。なお、薬剤数は平均値 \pm SEを示す。† $P < 0.01$ (Wilcoxon 符号付き順位検定), * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (χ^2 -test) NS: not significant.

3. 血中総コレステロールならびに尿酸値の変動

移植後、血中総コレステロールおよび尿酸値が上昇した症例はそれぞれ16例(移植前: 171.0 ± 19.4 mg/dL; 移植後: 234.7 ± 20.8 mg/dL)および13例(移植前: 5.3 ± 1.3 mg/dL; 移植後: 8.7 ± 0.5 mg/dL)であった(図2)。これらの値の変化は、ほとんどの症例において移植後1カ月以内に上昇していた。なお、これらの患者には、脂質低下剤もしくは高尿酸血症治療薬が処方された結果、治療薬投与開始1カ月後の検査では、血中総コレステロール値は 169.4 ± 12.3 mg/dL、尿酸値は 4.8 ± 1.1 mg/dLであり、それぞれ正常値に戻っていた。

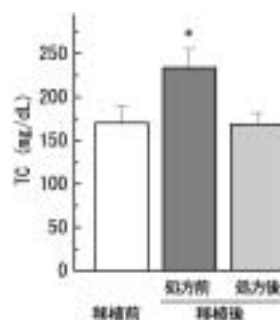
4. 腎移植前後における各疾患に対する処方薬剤数の変化

腎移植もしくは移植後の免疫抑制療法をリスク要因として、これらの疾患に対する薬剤が処方されるオッズをフォレストプロットとして図3に示した。腎移植後には脂質低下剤が処方されるオッズ比は6.11 (2.01 - 18.6)、高尿酸血症治療薬では2.62 (0.97 - 7.04)、骨粗鬆症治療薬では27.9 (3.49 - 223)と高く、逆に降圧薬では0.23 (0.09 - 0.59)、高K血症治療薬では0と低かった。

考 察

本研究において、移植後におけるSCr値は男性 1.37 ± 0.35 mg/dL、女性 1.05 ± 0.42 mg/dLであり、ほぼ正常に近い腎機能が保たれていたと考えられる。移植前における腎機能不全状態では高血圧⁶⁾や高K血症⁷⁾が発現しやすく、このため降圧薬や高K血症治療薬等の処方がなされていたが、移植後には腎機能の回復によりこれ

A) 血中総コレステロール(TC) (16人)



B) 尿酸値(13人)

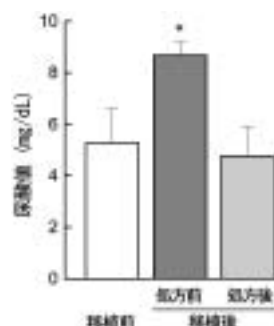


図2. 腎移植前後における血中総コレステロール(A)および尿酸値(B)の変化
移植後に血中総コレステロールもしくは尿酸値が上昇した患者においては、血中総コレステロール値および尿酸値を脂質低下剤もしくは高尿酸血症治療薬の処方前後で比較した。各値は平均値 \pm SEを示す。* $P < 0.01$ (Dunnett's test)。

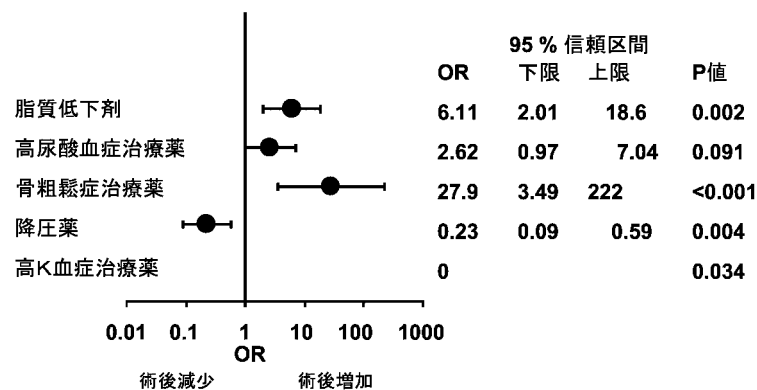


図3. 多重ロジスティック解析による腎移植後における各疾患治療薬が処方されるオッズ比(OR)ならびに95% 信頼区間

らの処方とは顕著に減少していた。一方、腎移植後には副腎皮質ステロイド剤ならびに免疫抑制剤が恒常的に投与されるため、感染予防を目的とした抗真菌薬、抗ウイルス薬および抗生物質、ステロイド剤による胃潰瘍予防のための抗潰瘍薬など数多くの薬剤が投与される⁸⁾。本研究においても、移植前の処方薬剤数は平均6.0剤であったが、移植後では9.4剤に増加していた。タクロリムスやシクロスポリンなどの免疫抑制剤の血中濃度は個人差ならびに個体内差が大きく⁹⁾、さらに多くの薬剤と代謝的相互作用を起こしやすいため¹⁰⁻¹²⁾、頻回の薬物血中濃度モニタリングが必須となる。一方、免疫抑制剤は腎障害、高血糖、高脂血症、高血圧、高尿酸血症などさまざまな副作用を引き起こしやすい^{13,14)}。高脂血症や高尿酸血症は移植片に対する拒絶反応のリスク要因となるため、常に検査値のモニターを行うとともに、処方の確認を行うことが必要となる。本研究では、移植後における脂質低下剤や高尿酸血症治療薬の処方薬剤数は有意に増加していた。腎移植もしくは移植後の免疫抑制療法はこれらの薬剤が処方されるリスク要因となっており、脂質低下剤の場合はオッズ比が6.11、高尿酸血症治療薬の場合は2.62であった。なお、これらの薬剤が処方された患者では実際に血中総コレステロール値や尿酸値が上昇しており、治療目的で投与された結果、1カ月後にはいずれの患者においても血清検査値は正常範囲まで戻っていた。さらに、移植後には骨粗鬆症治療薬が42人中17人に処方されていた。移植後の免疫抑制療法では、免疫抑制剤とともに高用量のステロイド剤が併用されるため、ステロイド性骨粗鬆症の発現リスクが高まることは良く知られている¹⁵⁾。この場合には低骨量または骨粗鬆症に伴う骨折のリスク軽減目的で、ビスホスフォネート製剤やビタミンD₃製剤が使われる。

以上、本研究において、移植後には脂質低下剤、高尿酸血症治療薬、および骨粗鬆症治療薬が処方されるオッズ比が大きいこと、実際に血中総コレステロール値なら

びに尿酸値が上昇することが明らかとなった。高脂血症や高尿酸血症は移植腎の機能脱落のリスク因子であるといわれており^{1,2,5)}、腎移植後の患者では高コレステロール血症や高尿酸血症が起こりやすいことを薬剤師は認識し、脂質低下剤や高尿酸血症治療薬が適正に使用されているか十分に注意する必要がある。さらに、移植後にはTDMによる免疫抑制剤の投与設計、免疫機能の低下による感染への対策など薬剤師が果たすべき役割は極めて大きいと考えられる。

引用文献

- 1) K.M. Wissing, D. Abramowicz, N. Broeders, P. Vereesstraeten, Hypercholesterolemia is associated with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in male patients with previous acute rejection, *Transplantation*, **70**, 464-472 (2000).
- 2) M. Banasik, M. Klinger, Chronic allograft nephropathy - immunologic and nonimmunologic factors, *Ann. Transplant.*, **11**, 7-10 (2006).
- 3) B. Fellstrom, Impact and management of hyperlipidemia posttransplantation, *Transplantation*, **70**, 51-57 (2000).
- 4) R.N.Jr. Formica, A.L. Friedman, M.I. Lorber, J.D. Smith, T. Eisen, M.J. Bia, A randomized trial comparing losartan with amlodipine as initial therapy for hypertension in the early post-transplant period, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **21**, 1389-1394 (2006).
- 5) N. Perico, I. Codreanu, M. Caruso, G. Remuzzi, Hyperuricemia in kidney transplantation, *Contrib. Nephrol.*, **147**, 124-131 (2005).
- 6) M.J. Klag, P.K. Whelton, B.L. Randall, J.D. Neaton, F.L. Brancati, C.E. Ford, N.B. Shulman, J. Stamler, Blood pressure and end-stage renal disease in men, *N. Engl. J. Med.*, **334**, 13-18 (1996).
- 7) C.L. Kunis, A.N. Charney, Potassium and renal failure, *Compr. Ther.*, **7**, 29-33 (1981).

- 8) D.L. Veenstra, J.H. Best, J. Hornberger, S.D. Sullivan, D.E. Hricik, Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation, *Am. J. Kidney Dis.*, **33**, 829 839 (1999).
- 9) European FK 506 Multicentre Liver Study Group, Randomised trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection, *Lancet*, **344**, 423 428 (1994).
- 10) The U.S. Multicenter FK 506 Liver Study Group, A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation, *N. Engl. J. Med.*, **331**, 1110 1115 (1994).
- 11) R. Venkataramanan, A. Swaminathan, T. Prasad, A. Jain, S. Zuckerman, V. Warty, J. McMichael, J. Lever, G. Burckart, T. Starzl, Clinical pharmacokinetics of tacrolimus, *Clin. Pharmacokinet.*, **29**, 404 430 (1995).
- 12) C. Jensen, M. Jordan, R. Shapiro, V. Scantlebury, T. Hakala, J. Fung, T. Starzl, R. Venkataramanan, Interaction between tacrolimus and erythromycin, *Lancet*, **344**, 825 (1994).
- 13) R.A. Seifeldin, A. Marcos-Alvarez, F.D. Gordon, W.D. Lewis, R.L. Jenkins, Nifedipine interaction with tacrolimus in liver transplant recipients, *Ann. Pharmacother.*, **31**, 571 575 (1997).
- 14) L.C. Floren, I. Bekersky, L.Z. Benet, Q. Mekki, D. Dressler, J.W. Lee, J.P. Roberts, M.F. Hebert, Tacrolimus oral bioavailability doubles with coadministration of ketoconazole, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **62**, 41 49 (1997).
- 15) H. Nawata, S. Soen, R. Takayanagi, I. Tanaka, K. Tanaka, M. Fukunaga, T. Matsumoto, Y. Suzuki, H. Tanaka, S. Fujiwara, T. Miki, A. Sagawa, Y. Nishizawa, Y. Seino, Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research, *J. Bone Miner. Metab.*, **23**, 105 109 (2005).