

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 倉田 洋子

論 文 題 目

**Clinical relevance of post-transplant pharmacodynamic  
analysis of cyclosporine in renal transplantation**

(腎移植後のシクロスポリンの薬力学解析の臨床的意義)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

磯部 健一 

名古屋大学教授

委 員

後藤 百石 

名古屋大学教授

委 員

小寺 泰弘 

名古屋大学教授

指導教授

山田 清文 

## 論文審査の結果の要旨

現在、腎移植では、移植後の T 細胞関連型もしくは抗体関連型急性拒絶反応、抗体関連型慢性拒絶反応、薬物中毒症および感染症の発症などが問題となっている。通常、患者には血中濃度測定による薬物治療モニタリング(TDM)が行われているが、免疫抑制薬の治療域は狭く、薬剤感受性の個体差もあるため、免疫抑制療法の管理は難しいとされている。よって、従来の血中濃度モニタリングに加え、薬物濃度と効果との関連性を明らかにする薬力学解析の有用性が提唱されてきた。そこで **carboxylfluorescein diacetate succinimidyl ester(CFSE)**染色を使った T 細胞増殖解析法を開発し、移植前の薬剤感受性試験法としての有用性を明らかにしてきた。

本研究では、移植後の感受性について明らかにするため、シクロスポリン(CSA)に対する移植前と移植後の T 細胞感受性を比較した。そして薬力学パラメーターと臨床所見[サイトメガロウイルス(CMV)/水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)の再活性化、急性 T 細胞関連型拒絶反応(ATMR)、CSA 腎毒性および HLA 抗体産生]との関連について検討した。

薬力学パラメーターと臨床所見の関連性を検討したところ、CMV/VZV 再活性化および CSA 腎毒症は CSA 高感受性患者(bottom 値が 25%未満、IC<sub>50</sub> 値が 50%未満)において有意に発症率が高く、ATMR においては CSA 低感受性患者(bottom 値が 25%以上)において有意に発症率が高かった。また、HLA 抗体産生は CSA 高感受性患者(bottom 値が 25%未満あるいは IC<sub>50</sub> 値が 50%未満)において有意に発症率が高かった。これは CSA 高感受性であるがために、CMV/VZV 再活性化を起こし、それにともない免疫抑制薬を減量した結果、HLA 抗体の産生が起こったものと考えられた。本研究では、CFSE 染色による T 細胞増殖解析法を使った CSA の薬力学解析により、薬力学パラメーターと臨床所見との有意な関連性が示唆されたことから、薬力学解析法を用いた腎移植後モニタリングにより、個々の患者に最適な免疫抑制療法を提供しうる可能性が示唆された。

本研究は、薬力学パラメーターと臨床所見(CMV/VZV 再活性化、ATMR、CSA 腎毒症および HLA 抗体産生)との有意な関連性を支持する重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	倉田 洋子	
試験担当者	主査		磯部健一	後藤 日乃	小寺泰弘
	指導教授		山田清文		
(試験の結果の要旨)					
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. HLA抗体産生のメカニズムについて</li> <li>2. シクロスポリン(CSA)腎毒症と薬力学パラメーターとの関連性について</li> <li>3. 薬力学解析の臨床応用について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、医療薬学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>					