

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：清川 智史

専攻分野：内科学（リウマチ・膠原病・アレルギー内科）

指導教授：川畑 仁人

主論文の題目：

High Plasma Mycophenolate Acid Concentration in
The Early Phase of Induction Therapy Predicts Good
Renal Outcome in Lupus Nephritis.

（寛解導入療法早期におけるミコフェノール酸の高い血中濃度はループス腎炎の良好な腎転帰を予測する）

共著者：

Hironari Hanaoka, Harunobu Iida, Kana Ishimori, Yukiko Takakuwa,
Takahiro Okazaki, Shoichi Ozaki, Kimito Kawahata

緒言

ループス腎炎（Lupus Nephritis:LN）は、全身性エリテマトーデス（Systemic Lupus Erythematosus:SLE）の最も重篤な症状の1つであり、SLE患者の50%以上に影響を及ぼす。ミコフェノール酸モフェチル（Mycophenolate Mofetil:MMF）の活性代謝物であるミコフェノール酸（Mycophenolate Acid:MPA）の血中濃度－時間曲線下面積（Area Under The Concentration-versus-time Curve:AUC）と治療効果の関連は移植領域で示されているが、LNではほとんど調査されていない。そこで我々はLNⅢまたはⅣ型における寛解導入療法の初期および中期でMPA AUC₀₋₁₂を測定し、良好な転帰を予測するMPA血中濃度を前向きに調査した。

方法・対象

2016 年 4 月から 2017 年 10 月に当院に入院され、1997 年アメリカリウマチ学会 SLE 診断基準を満たし、腎生検で LNⅢまたはⅣ型と診断された日本人患者 10 例を前向きに登録した。寛解導入療法として MMF 2000mg/日を継続した。寛解導入療法早期（4 週）または中期（12 週）の 2 つの時点で MPA 血中濃度を測定し、これらの濃度と 12 週の寛解達成率との関連を評価した。寛解は欧州リウマチ学会－欧州腎臓透析学会の基準から尿蛋白／クレアチニン比 0.5g／gCr および腎機能の正常化と定義した。MPA AUC_{0-12} は MMF 投与後 40 分、2 時間および 3 時間の 3 点からベイズ推定を用いて算出した。

なお本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認 3423 号）によって承認され、研究開始前にすべての患者から書面によるインフォームドコンセントが得られた。統計はそれぞれノンパラメトリック Mann-Whitney U 検定、カイ二乗検定、対応のある t 検定、ピアソン相関分析、多変量解析、受信者動作特性曲線を用いて解析した。

結果

10 例中 6 例（60%）が 12 週に寛解を達成した。彼らは 12 週時非寛解群と比較し、SLE（ $P=0.04$ ）および LN（ $P=0.01$ ）の罹病期間が短く、血清アルブミンが高値であった（ $P=0.03$ ）。12 週の非寛解群と比較して寛解群では 4 週の MPA AUC_{0-12} は有意に高いが（ $P=0.03$ ）、12 週では差を認めなかった（ $P=0.13$ ）。

4 週と 12 週の MPA AUC_{0-12} は相関を認めなかった（ $r=0.43$ 、 $P=0.21$ ）。4 週の AUC_{0-12} が 40mg・h/L 以上の 4 例は全例（100%）が 12 週で寛解を達成したが、 AUC_{0-12} が 40mg・h/L 以下の 6 例中 2 例（33.3%）しか 12 週で寛解を達成することができなかった。12 週では 10 例中 9 例（90.0%）が $AUC_{0-12}>40\text{mg}\cdot\text{h/L}$ であり、その中の 66.6%が寛解を達成し、12 週の

AUC から良好な転帰を予測することは困難であった。

次に MPA AUC_{0-12} と C_0 との相関を調べた。その結果、4 週では相関関係がなく ($r=0.33$ 、 $P=0.35$)、12 週のみ有意な相関関係を認めた ($r=0.84$ 、 $P=0.002$)。

既報で予後不良因子とされる推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR)、尿蛋白／クレアチニン比を共変量とし多変量解析を行ったところ、4 週の MPA AUC_{0-12} が 12 週の寛解を予測する独立因子として抽出された (OR: 1.12; 95% 信頼区間: 1.01-1.45; $P=0.02$)。

10 例中 4 例 (40%) が 4 週で MPA $AUC_{0-12} > 40\text{mg}\cdot\text{h/L}$ であり、4 週で MPA $AUC_{0-12} < 40\text{mg}\cdot\text{h/L}$ と比較して有意に体重が多かった ($P=0.04$)。その他の臨床特徴は両群間に差を認めなかった。4 週の MPA $AUC_{0-12} > 40\text{mg}\cdot\text{h/L}$ を予測する因子として体重 $> 55.0\text{kg}$ で感度 100%、特異度 83% (ROC 曲線下面積 0.92) であり、複合予測因子として既報で MPA 血中濃度に影響を与える血清アルブミンまたは eGFR または両方を追加したが感度、特異度の合計は体重だけと比較して改善しなかった。

考察

LN では 12 週の寛解達成が再燃率と臓器損傷の低下を予測すると報告されている。また我々は 12 週の深い寛解達成が腎予後を改善する可能性があることを示したが、12 週の寛解達成の予測因子は確認されていない。本研究では、寛解導入療法後 2 つの時点での MPA 血中濃度に注目し、4 週時の高い MPA AUC_{0-12} が 12 週の寛解を予測したことを示した。

AUC と C_0 における相関の有無は既報により様々だが、本研究では 12 週では AUC_{0-12} と C_0 の間に良好な相関関係を示す一方で 4 週では相関を認めなかった。よって、12 週の寛解を予測するためには AUC を測定する必要があると考える。

しかし AUC の測定は少なくとも MMF 投与後 40 分、2 時間および 3 時間の 3 点から算出する必要があり、実臨床において 4 週の MPA AUC_{0-12}

を予測する因子を検討した。既報で血中濃度に影響を与える因子として血清アルブミン、eGFR などが挙げられているが、本研究では 4 週の MPA AUC_{0-12} とこれらの因子の間に相関を認めず、ベースラインの体重のみが有意であり、 $>55.0\text{kg}$ は 4 週の MPA $AUC_{0-12}>40\text{mg}\cdot\text{h/L}$ を予測する因子として最も優れていた（感度 100%、特異性 83%）。また、血清アルブミンと eGFR の両方を複合予測因子とすることで、0 週と 4 週のいずれもそれぞれ単独と比較して感度（100%）と特異度（71%）の合計が改善され、低体重の症例においても、この 2 点から 4 週の MPA $AUC_{0-12}>40\text{mg}\cdot\text{h/L}$ を予測できる可能性がある。

結論

寛解導入早期の MPA- AUC_{0-12} が MMF の有効性を予測する可能性がある。血中濃度に応じて MMF の投与量を調節することで、有効性を高めることが期待される。