

The impact of total bilirubin on plasma micafungin levels in living-donor liver transplantation recipients with severe liver dysfunction

著者	村木 優一
発行年	2010-03-25
URL	http://hdl.handle.net/10076/11387

学位論文の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 病態解明医学講座	氏 名	村木 優一
主論文の題名 The Impact of Total Bilirubin on Plasma Micafungin Levels in Living-Donor Liver Transplantation Recipients with Severe Liver Dysfunction.			
主論文の要旨 【背景】 臓器移植後の深在性真菌症は、細菌感染症やウイルス感染症と比較して頻度が低いにも関わらず、重症化した場合の致死率は極めて高い。ミカファンギン（以下、MCFG）は、細胞壁阻害作用を有するキャンディン系の抗真菌薬であり、他の医薬品との薬物相互作用を示さないことや種々の <i>Candida</i> 属や <i>Aspergillus</i> 属の真菌類に対して良好な活性を有するため、深在性真菌症の治療や予防に広く使用されている。MCFGは、中等度肝障害や重度腎障害を有する患者においても安全に使用できるとされているが、生体肝移植患者のような重度肝機能障害を有する患者におけるMCFGの臨床効果や体内動態に関する情報は少ない。そこで、生体肝移植患者20名においてMCFG治療時の血漿中濃度を測定し、その臨床効果と安全性およびMCFGの薬物動態に及ぼす肝機能の影響を調査した。 【方法】 三重大学医学部附属病院肝胆膵移植外科で生体肝移植が施行され、 β -D-グルカン（BDG）や抗原検査が陽性のため、真菌感染症と診断されMCFGが投与された20名の患者を対象とした。MCFGは、100～300 mgを1日1回60分で点滴静注し、定常状態到達後に投与前および投与1時間後に採血を行った。血漿中MCFG濃度は液体クロマトグラフィーにて測定した。臨床効果の指標としてC反応蛋白、白血球および体温、副作用の指標として肝・腎機能をMCFGの投与前後において調査した。また、血漿中MCFG濃度測定時における肝・腎機能とクリアランスの指標として血漿中MCFG濃度/投与量（C/D）比との関係を調査した。			

（注） 2, 000字以内にまとめて記入すること。

【結果】

すべての患者においてMCFG投与後に臨床症状の改善を認め、BDGや体温は有意に減少し、肝・腎機能はMCFG投与前後間で大きな変動を認めなかった。患者における投与前の血漿中MCFG濃度は $4.6 \pm 2.1 \mu\text{g/mL}$ (mean \pm S.D.)であり、投与量と有意な相関を示した($p = 0.0033$)。投与前および投与後の血漿中MCFG濃度も有意な相関を示した($p < 0.0001$)。投与前の血漿中MCFG濃度およびC/D比は、総ビリルビン(以下、T-Bil)値と有意な相関を認めたが($p = 0.0166$)、他の肝・腎機能検査値とは相関を認めなかった。C/D比を中等度肝障害の指標とされるT-Bil 5 mg/dLを境に2群に分けたところ、C/D比は5 mg/dLより大きい患者において5 mg/dL以下の患者よりも有意に高値であった($p < 0.0001$)。また、T-Bilが5 mg/dLより大きい患者においてC/D比は弱い相関を認めた($p = 0.0508$)。

【考察】

投与前および投与後の血漿中MCFG濃度は相関し、投与量と投与前の血漿中MCFG濃度が相関したことから、重度肝障害を有する生体肝移植患者においてMCFGは用量依存的に血漿中濃度が得られることが示唆された。しかしながら、投与量と投与前の血漿中MCFG濃度およびT-BilとC/Dの相関においてばらつきを認めた。そのため、C/D比を中等度肝障害の指標とされるT-Bil 5 mg/dLを境に2群に分けたところ、C/D比は5 mg/dLより大きい患者において5 mg/dL以下の患者よりも有意に高値であった。また、T-Bilが5 mg/dLより大きい患者においてC/D比は弱い相関を認めたことから、T-Bilが5 mg/dLより大きい患者ではMCFGの減量を考慮すべきであることが示唆された。

したがって、生体肝移植患者のような重度の肝機能障害患者においては、T-Bilの注意深いモニタリングが重要であり、これらの結果は、生体肝移植のような重篤な肝障害を有する患者においてMCFGを使用し、真菌感染症を治療する場合に有用な情報となることが考えられた。