

Title	Effects of Immunosuppressive Agents on Magnesium Metabolism Early after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation
Sub Title	同種造血幹細胞移植後早期のマグネシウム代謝に及ぼす免疫抑制剤の影響
Author	相佐, 好伸(Aisa, Yoshinobu)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.4 (2006. 12) ,p.8-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20061202-0008

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Effects of Immunosuppressive Agents on Magnesium Metabolism Early after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

(同種造血幹細胞移植後早期のマグネシウム代謝に及ぼす免疫抑制剤の影響)

相 佐 好 伸

内容の要旨

シクロスポリン (CSA) やタクロリムス (FK) のカルシニューリン阻害剤は、同種造血幹細胞移植 (HSCT) 後の移植片対宿主病 (GVHD) 予防に広く使用される。カルシニューリン阻害剤には高血圧、腎機能障害、脳症の他に、低マグネシウム (Mg) 血症の副作用がある。今回我々は、CSAとFKのHSCT後のMg代謝に及ぼす影響の違いを前向きに比較検討した。

対象は2003年1月から2004年7月までに慶応義塾大学病院血液内科でHSCTを受けた36症例とした。GVHD予防は、血縁者間移植ではCSA、非血縁者間移植ではFKを、HSCT前日から24時間持続静注で投与した。全例でメソトレキセートを併用した。血清Mgと24時間尿中Mg排泄量は移植前、移植後1-4週目に測定し、magnesium L-aspartate (アスパラ®) を用いて血清Mg $1.5-2.0\text{mEq/L}$ になるように補充した。低Mg血症は $<1.4\text{mEq/L}$ と定義した。

CSA (12症例)、FK (24症例) の両群間の患者背景には有意差を認めなかった。

HSCT後、全例で低Mg血症を認めた。血清Mgは両群でHSCT前と比較して、HSCT後1, 2, 3週目に有意に低下した。HSCT後1, 2, 3週目の血清Mgの低下は、CSA群に比較してFK群でより有意であった。しかし、HSCT後4週目には両群間の有意差は消失した。

24時間尿中Mg排泄量は両群でHSCT前と比較して、HSCT後2, 3, 4週目に有意に増加した。HSCT後3, 4週目の24時間尿中Mg排泄量の増加は、CSA群に比較してFK群でより有意であった。

1日補充Mg量は、HSCT後2週目から両群で有意な増加が認められた。HSCT後3, 4週目の1日補充Mg量は、CSA群に比較してFK群でより有意であった。

クレアチニン・クリアランスは両群でHSCT後2週目から緩徐に低下したが、HSCT前値との比較、及び両群間での比較において有意差を認めなかった。

その他の低Mg血症の原因としては、ループ利尿剤、アミノグリコシド系抗生物質などの薬剤や糖尿病などがあるが、二群間のループ利尿剤総投与量、アミノグリコシド系抗生物質の使用期間、およびHSCT前の血糖値異常の有病率にも有意差は認められなかった。

今回我々は、同種HSCT患者において、移植後早期 (カルシニューリン阻害剤開始直後) から尿中Mg排泄が増加し、低Mg血症が進行すること、そして、そのMg代謝に及ぼす影響は、CSAに比較してFKで有意に大きいことを示した。低Mg血症は、脳症などのカルシニューリン阻害剤の副作用との関連性が示唆されており、特にFK投与患者においては精密な血清Mg値の測定と予防的Mg補充が重要であると考えられた。

論文審査の要旨

同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病予防として使用されるシクロスポリン (CSA) やタクロリムス (FK) の免疫抑制剤は、副作用として低Mg血症を引き起こす。低Mg血症は不整脈や痙攣の原因にもなり、移植期間中の血清Mgの管理は臨床的に重要である。本研究ではCSAとFKのMg代謝に及ぼす影響を前向きに比較検討し、両者で移植後早期から尿中Mg排泄が増加し、低Mg血症が進行すること、その影響はCSAに比較してFKで有意に大きいことを示した。

審査ではまず、CSA及びFKの両群間の患者背景について質問された。具体的にはCSAとFKを各々、血縁者間移植と非血縁者間移植に特定して使用している点、統計学的な有意差はないものの、FK群で全身放射線照射 (TBI) を用いた骨髄破壊の前処置が多い点、非血縁者間移植 (FK群) でメソトレキセート (MTX) を多く使用している点などが指摘された。以前より血縁者間移植では、FKを使用すると再発率が多くなることが示されており、またFKはCSAに比してカルシニューリンを阻害する力価が約100倍高いことから、慶應では血縁者間移植ではCSAを、非血縁者間移植ではFKを使用していることが回答された。また、文献的にTBIやMTXがMg代謝に影響を及ぼすことを示唆するものはなく、TBI群と非TBI群で分別した場合にも、Mg代謝に有意差が見出されなかったことなども併せて回答された。次に、目標血中濃度をCSA $200-400\text{ng/mL}$ 、FK $15-20\text{ng/mL}$ に設定していることに関して、これらの血中濃度で両者の力価が対等なのか、あるいはMg代謝という側面から見れば、CSAの目標血中濃度を引き上げることが可能ではないか、という質問に対しては、CSAの血中濃度に関して $400-600\text{ng/mL}$ に調整した方が、生存率が改善するとの報告もあることから、CSA及びFKの至適血中濃度に関しては今後の検討課題であるとの回答がなされた。更に、Mg代謝はKやCaの代謝とも連動しているにも拘らず、本研究ではMg代謝のみを解析対象としている点の指摘があった。これに関しては、研究計画時点で、薬剤師や腎臓内科医を含め多方面からの検討に基づき試験デザインを設計することにより、質の高い研究成果が挙げられた可能性があると回答された。またそれに関連して、本研究では血清Mgの補正にKを含有したアスパラ® (アスパラギン酸マグネシウム) を使用したが、その他の電解質を含まないマグネゾール® (硫酸マグネシウム) を使用した方が、純粋なMg代謝への影響を考察できた、との助言を受けた。

以上のように、本研究では患者のランダム化や臨床研究立案時の細部にわたるデザイン設計に関して、検討すべき課題を残しているものの、臨床における重要な課題を前向き研究として計画・実行したこと、そしてその結果を、免疫抑制剤開始と同時に血清Mg補正も開始するという形で移植医療の現場に還元していることに関して高く評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 池田 康夫
微生物学・免疫学 小安 重夫 薬剤学 谷川原祐介
臨床検査医学 村田 満
学力確認担当者: 池田 康夫、小安 重夫
審査委員長: 小安 重夫

試問日: 平成18年 8月22日