

Title	肝移植患者におけるシクロスポリン製剤の血中濃度に及ぼす胆汁酸の影響に関する研究
Sub Title	Relationship between CyA blood concentration and bile volume at the time of administration of oral or intravenous CyA in liver transplant patients
Author	早川, 智久(Hayakawa, Tomohisa)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180321

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.

研究代表者	所属	薬学部	職名	助教	補助額	300 (A) 千円
	氏名	早川 智久	氏名 (英語)	TOMOHISA HAYAKAWA		
研究課題 (日本語)						
肝移植患者におけるシクロスポリン製剤の血中濃度に及ぼす胆汁酸の影響に関する研究						
研究課題 (英訳)						
Relationship between CyA blood concentration and bile volume at the time of administration of oral or intravenous CyA in liver transplant patients						
1. 研究成果実績の概要						
【目的】現在のシクロスポリン(CyA)経口製剤は従来の製品よりも吸収における胆汁の影響が少ないとされているが、肝移植症例において胆汁が外瘻化されている期間で CyA 服用後 2 時間の血中濃度(C2)が低い場合を経験している。そこで今回、CyA 投与症例において、経口 CyA の C2 と胆汁量との関係ならびに静注 CyA 投与開始後 4 時間の血中濃度(C4)と胆汁量との関係を解析した。 【対象と方法】2008 年 4 月～2013 年 6 月の期間に慶應義塾大学病院において生体肝移植術が実施され、経口 CyA および静注 CyA が投与された患者 16 例を対象とした。CyA の血中濃度や関連の臨床検査値は電子カルテを用いレトロスペクティブに調査した。 【結果】ネオール®の体重あたりの 1 回投与量、CyAC2 および 1 日の外瘻胆汁量は、それぞれ 1.4 ± 0.4 mg/kg/回、483.8 ± 210.8 ng/mL、187.6 ± 152.6 mL(平均値 $\pm$ 標準偏差)であった。外瘻胆汁量が多いほど CyA の C2/D 比が低い結果となった($p < 0.01$)。一方、静注製剤 CyA の投与量、CyAC4 および 1 日の胆汁の外瘻量は、それぞれ 0.9 ± 0.6 mg/kg/回、684.5 ± 201.8 ng/mL、186.9 ± 162.7 mL(平均値 $\pm$ 標準偏差)であったが、胆汁の外瘻量と CyA の C4/D 比には相関関係は見られなかった。経口製剤において 1 日の外瘻胆汁量を 100 mL 以下の群と 100 mL より多い群に分けた時の CyA の C2/D 比の平均値はそれぞれ 483.3 ± 157.1、289.8 ± 106.1 kg/L(平均値 $\pm$ 標準偏差)であり、100 mL 以下の群で有意に高い結果となった($p < 0.01$)。 【考察】以上の結果より、CyA 静注投与時の C4 は胆汁量の影響をあまり受けないが、CyA 経口投与時の C2 は、胆汁量の影響を受ける可能性が示唆された。CyA 経口投与時には、胆汁が外瘻化されている期間において CyA の体内動態が不安定になる可能性があることから、より頻回の CyAC2 モニタリングを行い、用量を設定する事が重要と考えられる。						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
Purpose: Bile is considered to have less effect on the absorption of currently used oral preparations of cyclosporine (CyA) than on older preparations, but we have encountered some patients who had low blood concentration of CyA at 2 h after administration (C2) during external biliary drainage following liver transplantation. Therefore, in this study, we analyzed the relationship between C2 of oral CyA and bile volume, as well as the relationship between CyA blood concentration at 4 h after intravenous administration (C4) and bile volume. Subjects and Methods: The subjects were 16 patients who underwent living donor liver transplantation at Keio University Hospital between April 2008 and June 2013 and received oral and intravenous CyA. The blood concentration of CyA and related laboratory values were determined retrospectively from medical records. Results: The body weight dose of Neoral®, CyA C2, and daily external biliary drainage volume were 1.4 ± 0.4 mg/kg/dose, 483.8 ± 210.8 ng/mL, and 187.6 ± 152.6 mL (mean $\pm$ SD). Higher external biliary drainage volume was associated with lower C2/D (C2 divided by dose) of CyA ($p < 0.01$). The dose of intravenous CyA, CyA C4, and daily external biliary drainage volume were 0.9 ± 0.6 mg/kg/dose, 684.5 ± 201.8 ng/mL, and 186.9 ± 162.7 mL (mean $\pm$ SD), and there was no correlation between external biliary drainage volume and C4/D (C4 divided by dose) of CyA. On dividing patients administered the oral preparation into a low bile volume group (≤ 100 mL/day) and a high bile volume group (> 100 mL/day), the mean C2/D of CyA was significantly higher in the low bile volume group at 483.3 ± 157.1 versus 289.8 ± 106.1 kg/L (mean $\pm$ SD) ($p < 0.01$). Discussion: Bile volume has minimal effect on C4 of intravenously administered CyA, but may affect C2 of orally administered CyA. Because oral administration of CyA may cause pharmacokinetic instability of CyA during external biliary drainage, it is important to monitor CyA C2 more frequently and select the appropriate dose.						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			