

「小児生体肝移植後の免疫抑制療法におけるメチルプレドニゾロンの時間治療」に関する研究

1. 研究の対象

本学附属病院移植外科入院患者のうち、生体肝移植をうける 15 歳未満の小児患者。

2. 研究目的・方法

◎現在の免疫抑制療法について◎

生体肝移植を行った後には急性拒絶反応を抑えるために免疫抑制薬を使用します。当科ではメチルプレドニゾロン(ステロイド剤)とタクロリムスの2種類を併用しています。

ステロイド剤はとても効果的なお薬ですが、副作用を少なくするために手術翌日から少しずつ投与量を減らしていきます。当院では 1 日に 1 回または 1 日に 2 回使用しています。

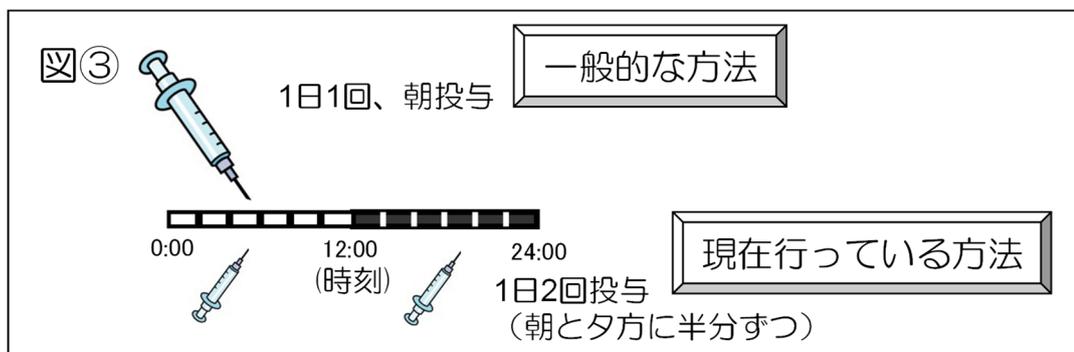
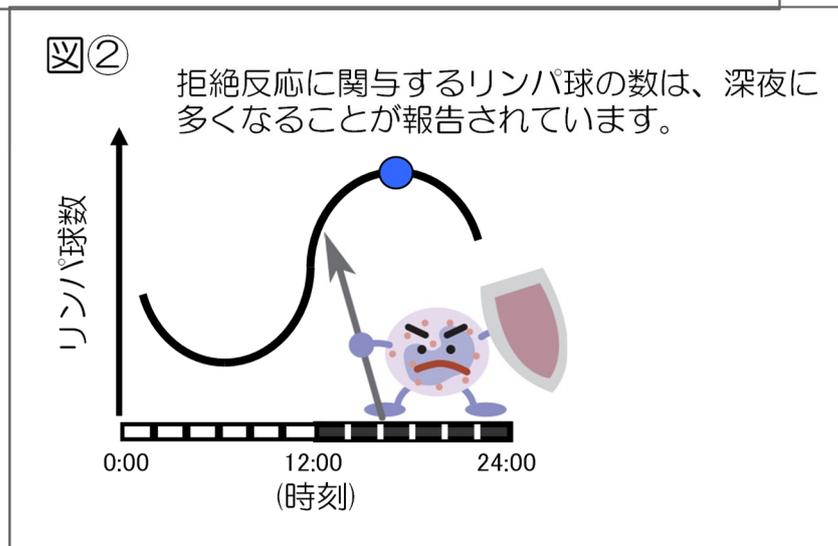
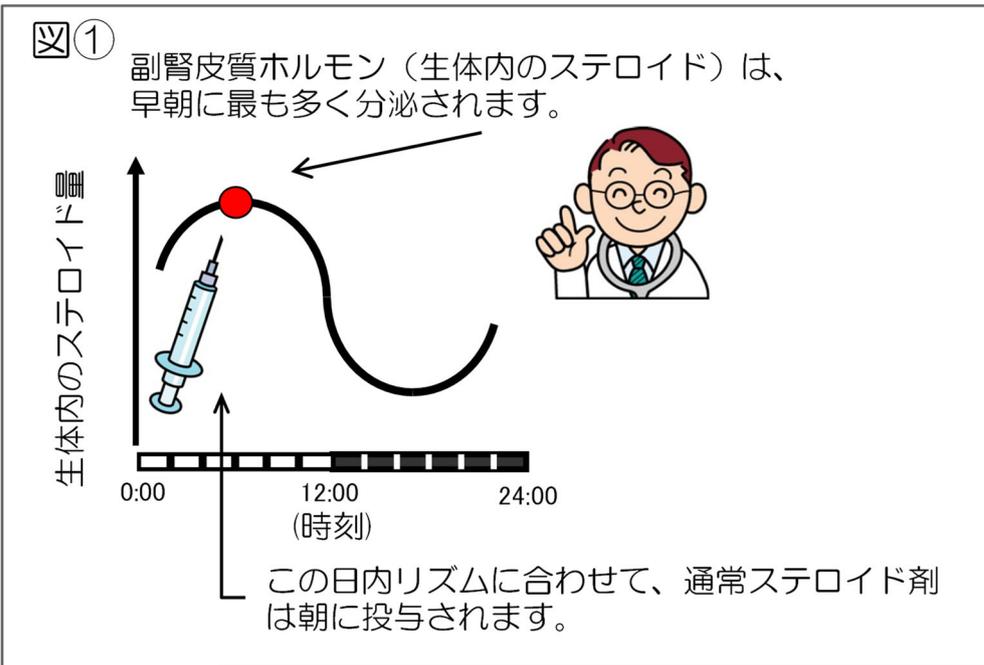
タクロリムスは定期的に血液中の薬物濃度を確認しながら、投与量を調節しています。内服する場合は、1 日 2 回、朝と夕方にタクロリムスを飲みます。

当院における急性拒絶発現率は約 40%で、そのうちの半数以上(57.5%)が移植後 14 日以内に起こっています。急性拒絶反応が起こった場合には、免疫抑制薬を追加したりして拒絶反応が再燃しないように免疫抑制を強めます。しかし、免疫抑制を強めることは感染症を発現する危険を増やすことになり、発現した場合には治療のために入院期間がより長くなります。したがって急性拒絶反応をしっかり抑えることは移植医療においてとても重要な課題です。

◎この試験を始めるきっかけ◎

通常ステロイド剤は、体から作られるステロイド分泌の日内変動に合わせて、早朝～朝に投与することが一般的です(図①)。一方で、血液中の白血球数やリンパ球数にも日内変動が認められ、夜～深夜に高くなることが報告されています(図②)。そこで私たちは、朝と夕方にステロイド剤を半分ずつ投与することで夜間のリンパ球活性を抑制し、急性拒絶の発現が抑制できるのではないかと考えて治療を行ってきました(図③)。

この方法(1 日 2 回投与)を行った場合、急性拒絶反応の発現率は約 30%でした。しかし、統計学的に 1 日 2 回投与の方が有効であるとは言えませんでした。

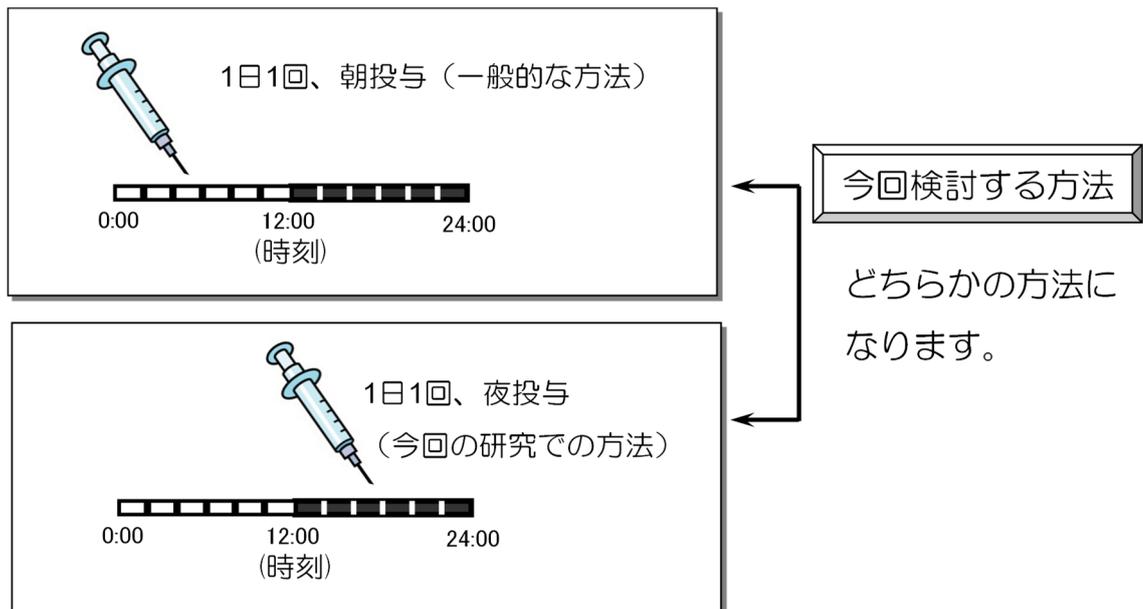


1日2回投与することで、拒絶発症率は少し低下しました。

◎これまでの投与方法との違い◎

ステロイド剤の使用方法をさらに工夫して、急性拒絶反応の発現率をより抑制する方法の開発が必要です。

そこで私たちは、ステロイド剤を1日1回夜だけに投与することで夜間のリンパ球活性をより抑制し、急性拒絶の発現がもっと抑制できるのではないかと考えました。実験動物を用いた基礎研究においても、ステロイド剤の治療効果は休息期に投与した方が覚醒期に投与するよりも大きいことが示されています。



・この試験に参加することに同意をいただきましたら、手術後にメチルプレドニゾン(ステロイド剤)を朝に投与するグループか、夜に投与するグループのどちらかにランダムに割付けられます。どちらのグループになるかは、あなたも担当医師も決められません。これを無作為割付けといいます。

・移植手術終了後はICUに入室し、通常の診療通りにバイタルサインの確認、血液ガス検査、血液検査(血算、凝固能、生化学・電解質データ)、尿検査、感染症に関する検査など行い全身状態の管理を行います。メチルプレドニゾン・タクロリムス以外のお薬については、通常の診療通りに使用します。

◎メチルプレドニゾロンの投与方法◎

<投与時刻>

朝に投与する場合： 1日1回、午前8時～午前10時に投与します。

夜に投与する場合： 1日1回、午後6時～午後8時に投与します。

・どちらのグループも、1日の投与量は同じです。

手術後は注射で投与します。経口投与が可能になった後は、飲み薬に変更します。

・投与時刻が固定されるのは手術後14日目までです。

夜投与のグループになった場合、手術後14日目以降は状態に応じてステロイドの投与時刻を夜から昼へ、昼から朝へ少しずつずらしていきます。

◎タクロリムスの投与方法◎

・通常の診療と同様に行います。ステロイドと同じく、手術後は注射で投与します。経口投与が可能になった後は、飲み薬に変更します。

◎中止基準◎

次の項目に該当すると、この試験を中止します。

- ・急性拒絶を認めた場合⇒拒絶反応を治療する救援療法を行います。
- ・タクロリムスをシクロスポリンに切り替えた場合
- ・新たな免疫抑制薬(ミコフェノール酸モフェチルを除く)の投与が追加になった場合
- ・あなた(あなたのお子様)から試験中止の申し出があった場合
- ・その他研究者が中止すべきと判断した場合

3. 研究に用いる試料・情報の種類

* 血液検査、手術後5~7日目までは1日2回(朝と夕方に)、手術後14日目までは1日1回実施している。測定項目は血算(赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球数および分画)、凝固能(PT-INR、APTT、フィブリノーゲン、AT-Ⅲ、PT%)、生化学(CRP、総蛋白、アルブミン、BUN、クレアチニン、尿酸、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、フェリチン、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、血糖、総コレステロール、トリグリセリド、コリンエステラーゼ、胆汁酸)を含む。

* 手術後14日目の早朝に、血清コルチゾールおよびACTHを測定し副腎皮質機能を評価する。

* 随時尿検査、血液ガス検査を行い、全身状態を管理する。

* 随時、細菌培養検査を行い感染症の有無をチェックする。プロカルシトニン、免疫グロブリン(IgG、IgA、IgM)、 β -Dグルカン値およびエンドトキシン値は手術後5日目以降、CMV陽性細胞数は手術後3週間以降、EBV DNA定量は手術後4週間以降より随時測定する。

◎有効性・安全性の評価

<Primary endpoints>

・手術後 14 日目までの急性拒絶発現率

<Secondary endpoints>

・入院期間中の急性拒絶発現率、手術後のインスリン・降圧薬および睡眠導入薬の使用頻度

・CMV/EBV 感染、血液培養陽性の有無、腹腔内感染の有無

夜投与群における急性拒絶の出現例が 5 例に達した時点、さらに研究開始後 1 年毎に中間解析を行う。

4. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

問い合わせ先：自治医科大学 移植外科 教授 佐久間康成
講師 眞田幸弘

住所：329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

電話番号： 0285-58-7069（内線 6268）

e-mail： yuki371 @ jichi.ac.jp

研究責任者：

自治医科大学 移植外科 講師 眞田幸弘

苦情申出先：

自治医科大学臨床研究支援センター臨床研究企画管理部門

電話番号： 0285-58-8933