

ポスター

ポスター8

医療データ解析・活用

2017年11月22日(水) 09:45 ～ 10:35 L会場（ポスター会場1）（12F ホワイエ）

[3-L-2-PP8-3] 医療情報の利活用による医療安全向上へのとりくみに関する研究**---移植医療における免疫抑制剤の長期服用安全性について---**

正司 浩規^{1,2}, 大石 雅子², 前田 育宏¹, 武田 裕² (1.大阪大学医学部附属病院 医療技術部 検査部門, 2.滋慶医療科学大学院大学)

目的 本邦では臓器提供が未だ少ないことから移植臓器の長期生着の重要性は極めて高い。1980年代より上市された免疫抑制剤シクロスポリン（CyA）、タクロリムス（Tac）による免疫抑制療法の発展に伴い短期成績は改善したが、長期的な生着率は必ずしも良好とは言えない。本研究では腎移植後からの免疫抑制剤の服用患者を対象とし、電子診療録に蓄積される医療情報を長期間にわたり収集し、臨床検査値への免疫抑制剤の長期的な影響について後方視的に解析し、移植医療の安全への貢献を目指す。

方法 ①データ抽出：2000年から2014年に大阪大学医学部附属病院にて腎移植を受け、CyA、Tacを服用している患者を対象とし、電子診療録から移植時期、入退院記録、薬歴、臨床検査値を網羅的に抽出し背景分析を行った。

② Base Lineの設定：退院日より2日以内の検査値を Base Lineに設定し、退院以降の検査値の増減の比率を算出した。今回は代表的な臨床検査項目である肝胆道系（AST,ALT,γ-GT,ALP,T-BiL,D-BiL）、腎機能系（Cre,eGFR）、脂質代謝系（T-CHO,TG）、糖代謝系（Glu,HbA1c）、栄養系（TP,ALB,ChE）、および白血球数を対象とし、移植後最大15年間の臨床検査値の変動を、CyA群、Tac群で比較し、重回帰分析を行った。

結果 対象となる腎移植患者は206名、男女比は116/90、年齢は43.7±12.8歳（20～72歳）、CyA服用群は67名、Tac服用群は139名であった。十分なデータ数を有する10年間の臨床検査値の増減比率を目的変数、性別、年齢、移植種別、薬剤種別、経過年数を説明変数とし重回帰分析の結果、移植種別に強い関連があった。そこで生体腎のみを層別解析したところ Tac群は CyA群と比較しγ-GTで高値、Cre、eGFR、T-CHOで低値を示し、薬剤種別と経過年数を乗じた交互作用を検討したところ Tac群で経過年数とともに有意にWBCが低下した。

考察 生体腎移植群の10年間の臨床検査値を解析したところ、γ-GTが肝機能変動に対して最も鋭敏に反応していると考えられた。また生体腎移植 Tac服用群で年数経過に伴いより強い骨髓抑制が現れることが示唆された。

医療情報の利活用による医療安全向上へのとりくみに関する研究 - 移植医療における免疫抑制剤の長期服用安全性について -

正司浩規^{*1,2}、大石雅子^{*2}、前田育宏^{*1}、武田裕^{*2}

*1 大阪大学医学部附属病院 医療技術部 検査部門、*2 滋慶医療科学大学院大学

Improvement of medical safety using Electronic Health Record - Safety of long-term administration of immunosuppressive drugs in the transplantation therapy -

Hiroki Shoji^{*1,2}, Masako Oishi^{*2}, Ikuhiro Maeda^{*1}, Hiroshi Takeda^{*2}

*1 Division of Clinical Laboratory, Department of Medical Technology, Osaka University Hospital, *2 Graduate School of Health Care Sciences, Jikei Institute

Purpose:In medical transplantation, organ donation is insufficient in Japan, therefore graft survival is extremely important. Immunosuppressive drugs such as cyclosporine (CyA) and tacrolimus (Tac), introduced in the 1980s, markedly provide improvement in the graft survival, but long-term safety has not been verified yet. In this study, long-term safety of immunosuppressive drugs had been verified retrospectively by using electronic health records of renal transplant recipients.

Methods:Transplantation date, operative procedure, admission-discharge records, medication history and all of clinical laboratory data had been extracted from the electronic health records intended for renal transplant recipients administrated CyA and/or Tac at Osaka University Hospital from 2000 to 2014. The clinical data within 2 days before hospital discharge was set to baseline value in each examination item, and then calculate the ratio between each value and baseline as baseline-ratios. In this study, typical clinical examination item such as hepatobiliary (AST, ALT, γ -GT, ALP, T-BiL, D-BiL), renal (Cre, GFR), lipid-metabolic (T-CHO, TG), glycol-metabolc (Glu, HbA1c), nutritional (TP, ALB, ChE) and white blood cell count were analyzed. Transitional change of baseline-ratios after transplantation were compared CyA group to Tac group by a multiple regression analysis.

Results:206 renal transplant recipients were available. Sex ratio was 116/90(m/f), mean age was 43.7 $\pm$ 12.8 (20-72 age) , number of CyA therapy was 67 and Tac therapy was 139. Baseline-ratios with enough amount of data were set to objective variables, and sex, age, type of transplant (cadaveric or living), drug (CyA or Tac) and elapsed years after transplantation were set to explanatory variables. The result of multiple regression analysis showed significant association primarily with type. Then, stratified analysis in living renal transplant for 10 years, Tac group showed higher ratio than CyA group in γ -GT, Cre and GFR, and lower ratio in T-CHO. In regard to interaction effect, WBC reduced significantly with years elapsed after transplantation in Tac group.

Discussion:The analysis of living transplant group, γ -GT was considered to be the most sensitive, Cre and GFR were effected by other confounding factors and T-CHO showed the same tendency as the previous research. Also bone marrow suppression was more likely to appear with years elapsed in Tac group than CyA. The previous research said switch Tac to CyA was effective to avoid suppression.

Conclusions:It was suggested that bone marrow suppression was more likely to appear with years elapsed in Tac group. Effects of potential confounding factors such as drug dose, dosage form or combined drugs should be closely examined for long-term safety of drugs in transplant therapy.

Keywords: EHR utilization, renal transplant, immunosuppressive drug, long-term safety

1 緒論

新しい医学研究の分野では、生命科学や情報通信技術など近年の科学技術の進歩により、世界的に革新的な医療技術が相次いで開発されており、我が国でも先進医療の推進が国家戦略として大きく取り上げられるに至っているⁱ⁾。平成26年に制定された健康・医療戦略推進法は、世界最高水準の医療の提供に資する研究開発等により、健康長寿社会の形成に資することを目的とし、省庁を越えた取り組みが行わ

れている。医療技術の開発において、医学基礎研究により構築された概念は、治療・診断用の薬剤や医療機器開発の基盤となる。しかし新しい薬剤や医療機器が臨床現場で利用されるためには、安全性を確認したうえで、規制やガイドラインに対応しつつ臨床試験を行い、さらに多数の症例を対象とする臨床疫学研究によって、その有効性や予後に対する効果を他の技術と比較検証することが求められる。その過程で新たな課題が抽出され、基礎研究に還元される必要がある。このように医療分野の開発研究には基礎研究と臨床現場の間

にフィードバック機構としての PDCA サイクルが必要であるが、それらは客観的なデータに基づく必要がある。また近年、分子レベルでの疾患の理解、環境や遺伝的要因の層別化など、エビデンスに基づく医療の重要性が高まるとともに、臨床研究・治験における国際競争力の強化に向けても、客観的なデータ、臨床情報を活用した取組みが求められている。

安全な医療の提供推進のためには、膨大なデータを収集し客観的な解析を行う必要があり、電子カルテに集積される医療情報や、診療報酬請求情報の利活用が重要な役割を果たすため、データベース基盤としての機能の整備が早急に求められる。しかし各施設に分散され、形式も様々な情報であり、個人情報保護の観点からも有機的な統合は困難を伴う。我が国の健康医療情報の利活用については、総務省「新たな情報通信技術戦略(平成 22 年 IT 戦略本部)」における「どこでも MY 病院」構想の中で、シームレスな地域連携医療実現の基盤となり、医療・健康情報の電子的な管理と活用を可能とする「医療情報(EHR)連携基盤構築事業」が立ち上げられており、地域の保有する EHR を安全かつ円滑に流通させるための広域共同利用型医療情報連携基盤に関する実証事業が開始されている。これらの取り組みをさらに推進するためにも、電子カルテに集積された EHR の具体的な活用についての実績を積み上げ、国民全体が利益を享受できる社会的なルールを整備することが必要である。

2 目的

本邦では脳死下および生体における臓器提供が未だ少ないことから、移植医療を受ける機会そのものが少なく、移植臓器の長期生着の重要性は極めて高い。移植臓器生着を妨げる最大の原因は慢性拒絶であり、1980 年代より上市されたカルシニューリン阻害薬(carcineurin inhibitor: CNI)である免疫抑制剤シクロスポリン(CyA)、タクロリムス(Tac)による免疫抑制療法の発展に伴い短期成績は改善したが、長期的な生着曲線は必ずしも良好とは言えない。移植医療の中でも腎移植は最も例数が多く、歴史が深く長期的に免疫抑制剤が服用されている例もある。近年、一般的とされる多剤併用療法は腎毒性や脂質異常などの副作用のリスクを低下させながら、移植片対宿主病 Graft Versus Host Disease (GVHD) のコントロールをすることを目的としている。ただ、先行研究で報告されているように免疫抑制剤の長期服用報告として Tac の長期服用は CyA の服用より心血管リスク、腎機能において優れているとされているⁱⁱ⁾ⁱⁱⁱ⁾。また腎移植では厳密な Therapeutic Drug Monitoring (TDM) により急性拒絶反応の頻度は低下したが、それでも 10%以上の患者が移植後 6 カ月以内に少なくとも 1 回の急性拒絶反応を経験し、同時に薬剤毒性や過剰な免疫抑制は長期予後に悪影響を与えているという^{iv)v)}。

これらの報告は重要ではあるが、長期服薬における安全管理においては不十分である。そこで本研究では腎移植後から免疫抑制剤を服用している患者を対象とし、日常診療に基づき電子診療録に蓄積される医療情報である臨床検査データや処方データを長期間にわたって収集し、臨床検査値への免疫抑制剤の長期的な影響について後方視的に解析することで、電子データ活用による移植医療における免疫抑制剤の長期服用安全性への貢献を目指す。

3 方法

3.1 対象

2000 年 1 月から 2014 年 12 月まで 15 年間に大阪大学医学部附属病院にて腎移植を受け、CyA、Tac を服用している患者を対象とした。除外基準は移植時に 20 歳未満である者とした。なお、本研究は大阪大学医学部附属病院 臨床研究倫理審査委員会および滋慶医療科学大学院大学 倫理審査委員会にて承認を得ている。

3.2 データ抽出

大阪大学医学部附属病院医療情報部にて電子診療録より診療情報抽出を行った。献体および生体から腎移植を受けた者のうち、前述の除外基準に当てはまらない者に対して入院退院記録、薬歴、臨床検査値を網羅的に抽出した。

3.3 Base Line(基準値)の設定

長期的な影響を検討するためには移植術直後の短期的かつ急性の臨床検査値変動を避ける必要がある。また実測値の臨床検査値では個体間差が大きく、多数の患者データを一括して比較検討するには不適である。そこで Base Line を設定し臨床検査値を Base Line からの比率で算出し扱うこととした。Base Line には腎移植術後の退院日より 2 日以内の臨床検査値を設定した(図 1)。Base Line 設定以降における CNI スイッチ群は CyA→Tac(1~1.6year:2 例)、Tac→CyA(2~3month:2 例)であり、長期服用の評価において影響力は小さいと判断した。

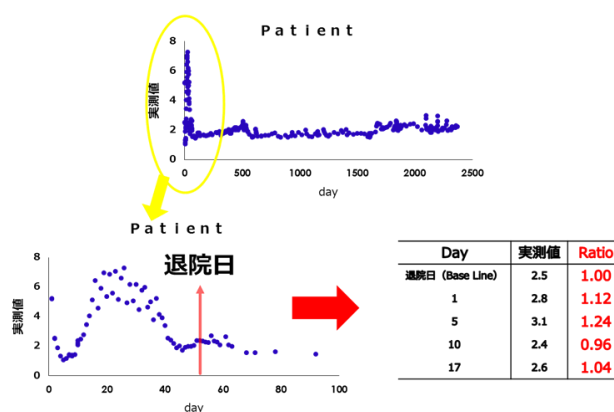


図 1 Base Line 設定の一例

3.4 臨床検査項目

抽出した検査項目は血球算定系、止血・凝固系、免疫・感染症系、尿・髄液一般検査系、臨床化学系など 300 項目以上におよぶ。これらの臨床検査項目の中から臨床検査項目を選定した。条件として測定結果が定量値であること。スクリーニング検査としての臨床的意義を持ち合わせた、一般的な検査項目であること。解析に使用可能な測定件数であること。これらを考慮し本研究で採用した臨床検査項目は肝胆道系項目としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、γ-グルタミルトランスペプチターゼ (γ-GT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、総ビリルビン (T-BiL)、直接ビリルビン (D-BiL)、腎機能系項目としてクレアチニン (Cre)、推定糸球体濾過量 (GFR)、脂質代謝系項目として総コレステロール (T-CHO)、中性脂肪 (TG)、糖代謝系項目としてグルコース (Glu)、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、栄養系項目として総タンパク (TP)、アルブミン

(Alb)、コリンエステラーゼ(ChE)、白血球数(WBC)を対象とした。

4 結果

4.1 背景分析

対象となる腎移植患者は206名、男女比は116/90、年齢は43.7±12.8(20～72 歳)、CyA 服用群は67名、Tac 服用群は139名であり、ABO 不適合移植は37例、CNI スイッチ群はCyA→Tac(24例)、Tac→CyA(8例)、管理年数は7.64±3.93年(1.9～14.8 年)であった(Table.6)。また、収集した臨床検査データは約964,000件、投薬データは約61,000件であった。

4.2 薬剤別の臨床検査値に与える長期的影響比較グラフ

対象となった腎移植患者において設定した Base Line と実測値の比率を腎移植後1年目から最大15年間を服薬しているCNIをCyAとTacの2群に分け比較した結果からではAST、ALT、T-BiL、D-BiL、T-CHO や白血球数の臨床検査項目に差があるように見受けられた。しかしそれらの差異が CyA と Tac による長期服用の差なのか、見かけ上のものであり交絡因子が存在するという可能性を否定できるものではなかった。そこで臨床検査値の比率を目的変数として説明変数には抽出によって得られた性別、年齢、移植種別(献腎 or 生体)、薬剤種別(CyA or Tac)、経過年数を用いて多変量解析の手法である重回帰分析を行った^{vi)}。なお解析ソフトは Stat Flex (Ver6.0)を用いた。

4.3 重回帰分析による結果①

臨床検査値を目的変数とした場合、F 分布に近似した右裾に長い分布形式をとった項目として AST、ALT、 γ -GT、ALP、T-BiL、D-BiL、Cre、TG、WBC の項目は対数変換を行い、重回帰分析を行うに相応しい分布形式とした。分析に特異な影響を与える極端値としてGFRのデータが比率8.0以上極端値であった一点を除外した。HbA1cにおいてはデータ数が少数であり、本分析ではオーバーフィッティングとなるため目的変数から除外した。説明変数の質的データは reference coding を行いダミー変数として取り扱った。また加齢変化の影響を考慮し、経過年数のデータは10年間までとし、重回帰分析を行った。臨床検査項目、データ数、説明変数に対する標準偏回帰係数と最後に重相関係数を示し、マークは標準偏回帰係数に対する有意確率を5%、1%、0.1%の有意水準で示した(表1)。

表1 重回帰分析による結果①

説明変数								
	Item	N	性別 (M=0,F=1)	年齢	移植種別 (生体=0,死別=1)	薬剤種別 (CyA=0,Tac=1)	経過年数	R
目的変数	AST	267	0.078	0.014	-0.328***	0.065	0.160**	0.381
	ALT	282	0.232***	-0.072	-0.328***	0.151**	0.025	0.450
	γ-GT	202	-0.038	-0.037	-0.499***	0.110	-0.083	0.510
	ALP	357	0.072	-0.041	-0.043	0.085	0.063	0.143
	T-BiL	201	-0.240***	0.014	0.051	0.135*	-0.170*	0.348
	D-BiL	149	-0.242**	-0.160	-0.001	0.143	-0.161	0.321
	Cre	301	0.033	-0.107	-0.121*	-0.163**	0.211***	0.325
	GFR	129	0.056	0.052	0.319***	-0.036	-0.080	0.300
	T-CHO	119	-0.084	0.512***	0.156	-0.273**	0.096	0.571
	TG	100	0.027	0.257*	-0.236*	-0.080	-0.146	0.367
	Glu	127	-0.210*	-0.054	0.052	-0.036	-0.195*	0.315
	TP	240	-0.036	0.084	0.077	0.024	0.063	0.137
	Alb	358	-0.147**	0.286***	0.088	0.053	0.010	0.346
	ChE	96	-0.016	0.306**	0.175	-0.018	0.245*	0.387
	WBC	315	-0.158**	0.200***	0.086	-0.152**	-0.065	0.333

(*:P<0.05, **:P<0.01, ***:P<0.001)

全15項目の臨床検査値比率の標準偏回帰係数に最も有意差があった説明変数は移植種別であることが分かった(表1)。本研究では献腎と生体における移植プロトコルには免疫抑制剤の開始時期や使用薬剤に差異があるため移植種別と薬剤種別が相互に関連していることが予想された。そこでこれらの要因を除外するために移植種別の要因を層別化し補正することとした。通常、要因が複数あると何重にもデータを細分化する必要がある十分なデータ数がないと制御は出来ないが、対象となった腎移植症例では生体腎移植および生体腎移植の症例数の合計は189症例であり、全体の約92%近くを占め、データ数に問題がないことがわかった。そこで生体腎移植患者のみを対象とし、再度、重回帰分析を行った。

4.4 重回帰分析による結果②(生体腎移植)

献腎移植と生体移植の種別とCNI薬剤の種別が相互に関連していることが予想されることから、これらの要因を除外するために移植種別の要因を層別化し生体腎移植の集団を分析した(表2)。

表2 重回帰分析による結果②

説明変数							
目的変数	Item	N	性別 (M=0,F=1)	年齢	薬剤種別 (CyA=0,Tac=1)	経過年数	R
	AST	231	0.158*	0.034	0.060	0.220***	0.293
	ALT	246	0.352***	-0.073	0.145*	0.041	0.406
	γ-GT	166	-0.006	-0.115	0.283***	-0.050	0.298
	ALP	313	0.017	-0.046	0.132*	0.063	0.150
	T-BiL	170	-0.221**	0.051	0.078	-0.202**	0.340
	D-BiL	124	-0.202*	-0.102	0.041	-0.146	0.253
	Cre	264	0.069	-0.137*	-0.147*	0.231***	0.333
	GFR	94	-0.039	0.198	-0.223*	-0.185	0.345
	T-CHO	105	-0.075	0.535***	-0.301**	0.117	0.539
	TG	86	-0.057	0.072	-0.010	-0.127	0.172
	Glu	113	-0.216*	-0.075	-0.034	-0.184	0.297
	TP	205	0.040	0.124	-0.029	0.062	0.142
	Alb	303	-0.171**	0.399***	0.002	0.036	0.433
	ChE	91	0.003	0.355**	-0.011	0.242*	0.391
WBC	278	-0.147*	0.193***	-0.188**	-0.055	0.328	

(*:P<0.05, **:P<0.01, ***:P<0.001)

4.5 重回帰分析による結果③

(薬剤種別と経過年数による交互作用)

移植後の経過年数による変動ではAST、T-BiL、Cre、ChEに有意な差が示された。免疫抑制剤の長期服用の影響を評価する場合、薬剤種別と経過年数の要因の交互作用を考慮すべきである。交互作用を調べるために薬剤種別と経過年数値を掛け合わせた値を用意し新たに説明変数とした。この場合、説明変数同士の積の変数値が0になることを防ぐため、新たな説明変数は effect coding を行い、重回帰分析を行った。新たな説明因子である薬剤種別×経過年数を加えて重回帰分析を行った結果、有意差が認められた項目はWBCのみであった(表3)。

表 3 重回帰分析による結果③

	Item	N	説明変数					R
			性別 (M=0,F=1)	年齢	薬剤種別 (CyA=0,Tac=1)	経過年数	薬剤種別×経過年数	
目的変数	AST	231	0.157*	0.044	-0.105	0.166*	0.215	0.317
	ALT	246	0.351***	-0.069	0.078	0.019	0.087	0.409
	γGT	166	-0.002	-0.100	0.105	-0.105	0.224	0.322
	ALP	313	0.017	-0.046	0.185	0.068	-0.060	0.153
	T-BiL	170	-0.224**	0.053	0.000	-0.240**	0.107	0.345
	D-BiL	124	-0.203*	-0.101	0.018	-0.159	0.034	0.254
	Cre	264	0.069	-0.137*	-0.139	0.232***	-0.009	0.333
	GFR	94	-0.040	0.196	-0.101	-0.192	-0.145	0.353
	T-CHO	105	-0.064	0.537***	-0.230	0.131	-0.089	0.541
	TG	86	-0.066	0.070	-0.124	-0.165	0.146	0.190
	Glu	113	-0.212*	-0.073	0.047	-0.151	-0.107	0.302
	TP	205	0.040	0.124	-0.036	0.060	0.009	0.142
	Alb	303	-0.171**	0.399***	-0.005	0.035	0.009	0.433
	ChE	91	-0.006	0.334**	0.134	0.271*	-0.186	0.405
	WBC	278	-0.136*	0.190**	0.028	-0.002	-0.273**	0.363

(*:P<0.05, **:P<0.01, ***:P<0.001)

5 考察

本研究によって得られた重回帰分析の結果では全15項目の臨床検査値比率の標準偏回帰係数に最も有意差があった説明変数は移植種別であることが分かった(表1)。生体腎移植と献腎移植の生存率・生着率に差異があり、本邦での検体腎移植は死体腎移植が多くを占めること、また、待機年数の長いマージナルレシビエントが選択されることが要因のひとつと考えられた。献腎移植と生体移植の種別とCNI薬剤の種別が相互に関連していることが予想されることから、これらの要因を除外するために移植種別の要因を層別化し生体腎移植の集団を分析することとした。通常、要因が複数あると何重にもデータを細分化する必要がある十分なデータ数がないと制御は出来ないが、対象となった腎移植症例において生体腎移植および生体腎移植の症例数の合計は189症例であり、全体の約92%近くを占め、データ数に問題がないことを確認した(表2)。

肝胆道系項目ではALT、γ-GT、ALPにCNI薬剤種別においてTac群がCyA群より高値化することが示された。γ-GTに最も有意差がでたのは肝臓の逸脱系酵素において、肝機能変動に対して最も鋭敏に反応していると考えられた。

腎機能系項目ではCre、GFRにCNI薬剤種別においてTac群がCyA群より低値化することが示された。通常CreとGFRは相反的な変動をとるが、ともに低値化したことにおいては何らかの交絡因子の存在を疑わせる結果であった。

脂質代謝系項目ではT-CHOにCNI薬剤種別においてTac群がCyA群より低値化することが示された。Jurewicz WAの報告では血管系リスク評価としてT-CHO、TG、ホモシステイン、血圧などはTac群とエマルジョン化されたCyA群であるネオオラル®群を比較するとTac群は有意に低下すると報告されているⁱⁱ⁾。さらにはAlghamdi Sらの報告では腎移植患者を対象とした5年間の後ろ向き研究における脂質分析ではCyA治療群ではTac治療群と比較するとT-CHOが有意に高いことが報告されているⁱⁱⁱ⁾。本研究の脂質代謝項目においては先行研究と同様の傾向が示された。

栄養代謝系項目であるTP、Alb、ChEにおいては本研究では有意差は認められなかった。通常、体外より取り込まれた蛋白質は十二指腸でアミノ酸に分解され、小腸で吸収され、肝臓にてアルブミンやグロブリンに再合成される。Tpはほぼアルブミンとグロブリンで構成されることよりTpの変動は肝機能評価、消化器官の吸収能評価の一面を持つ。ChEは真性、偽性の2種が体内に存在するが、肝合成の評価には偽性

ChEが用いられ、Albと良い相関を持つ。ChEもTp、Albと同様の結果であった。これより本研究においては薬剤種別がこれらの栄養代謝系項目に影響を与える因子にはならないことが示された。

移植後の経過年数による変動ではAST、T-BiL、Cre、ChEに有意な差が示された。免疫抑制剤の長期服用の影響を評価する場合、薬剤種別と経過年数の要因の交互作用を考慮すべきである。交互作用を分析するため、新たな説明変数としてeffect codingされた薬剤種別と経過年数の積を用意し重回帰分析を行った結果、有意差が認められた項目はWBCのみであった(表3)。CNI薬剤種別においてTac群はCyA群より経過年数とともにWBCが低下することが示された。Tac群は、CyA群より経過年数とともに強い骨髄抑制効果が現れることを示唆するデータであった。

タクロリムスと骨髄抑制効果の関係、特に白血球減少症の関係は長年、疑われているが正確な機序は未だに解明されていない^{vi)}。これは他の薬剤と同様に骨髄球系細胞への直接的な抑制も疑われたが、Vitroの実験で骨髄球系細胞へのTacの直接的な免疫抑制機序は否定されている^{viii)ix)}。本研究よりTacは白血球減少症と強い相関があることが分かった。De Ruyck Aらの報告によると骨髄抑制による好中球減少症の正確なメカニズムは不明ではあるが、CNIをTacからCyAにスイッチすることで改善されたと報告されている^{x)}。本研究においても骨髄抑制効果の機序解明には至っていないが、CNI薬剤種別においてTacを選択し、さらに長期服用の経過年数を考慮することで白血球減少との関係を明らかにした。本研究における長期服用期間は当初15年間としたが、重回帰分析は加齢変化による影響を避けるため10年間として分析しているが、経過年数とともに症例数の減少はしており、信頼性の観点より6年程度の評価が妥当であると思われる。また本研究の限界点としては様々な交互作用がある可能性を否定できない点である。薬剤使用においてCNI以外の免疫抑制剤、様々な臨床症状を治療するために使用される他の薬剤やそれらの交互作用、また腎移植の背景からもわかるように献腎移植数の低下は生体腎移植の増加をもたらし、今までは適応とされなかったABO血液型不適合臓器移植や、HLA抗体陽性例の移植が試みられている^{xix)xi)}。これらも交絡因子となる可能性がある。今後はより症例数を増加させ、より詳細な患者背景分析における変動要因の分析、また使用薬剤を薬効別に累計総和することでそれらの影響も発展的に調査、分析を行い、移植医療における長期免疫抑制剤服用とその安全性の研究していきたい。

6 結論

電子カルテに集積された医療情報(EHR)を有効活用し、安全な医療の提供推進していくことが求められている。本研究は移植医療の中で症例数も多い腎移植に注目し、最大15年間におよぶ臨床検査値を網羅的に抽出し臨床検査値への免疫抑制剤の長期的な影響について後方視的に解析することで、電子データ活用による移植医療における免疫抑制剤の長期服用安全性への貢献を目指した。重回帰分析を行った結果、ALT、γ-GT、ALP、Cre、GFR、T-CHO、WBCに有意差があることがわかった。さらに薬剤種別と経過年数の交互作用を解析した結果、Tac群で経過年数とともに有意にWBCが低下した。生体腎移植Tac服用群で年数経過に伴い強い骨髄抑制が現れることが示唆され、短期的な先行研究と一致した。薬剤の用量、剤型や併用薬、治療薬等の影響など各種の交絡因子が予想されるため、さらなる層

別化が必要と考えられた。移植医療における長期免疫抑制剤服用の安全性をさらに精査していく必要がある。

7 参考文献

- i) 健康・医療戦略推進本部医療分野の研究開発に関する専門調査会:「医療分野の研究開発に関する総合戦略(報告書)」。2016 年 1 月 22 日
- ii) Jurewicz WA:Tacrolimus versus Cyclosporin immunosuppression:long-term outcome in renal transplantation.Nephrol Dial Transplant 2003;18:7-11.
- iii) Alghamdi S, Nadi Z, Skolnik E et al: Cyclosporine versus Tacrolimus maintenance therapy in renal transplant.Exp Clin Transplant 2011;9(3):170-174.
- iv) Oellerich M, Armstrong VW: The role of therapeutic drug monitoring in individualizing immunosuppressive drug therapy: Recent Developments. Ther Drug Monit 2006;28(6):719-725.
- v) Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A et al:Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med 2007;357(25):2562-2575.
- vi) 市原清志: 重回帰分析による臨床検査の変動要因の解析法. 臨床検査 2005;49(12):1297-1306.
- vii) Dobrolet NC, Webber SA, Blatt J et al: Hematologic abnormalities in children and young adults receiving tacrolimus-based immunosuppression following cardiothoracic transplantation. Pediatr Transplant 2001;5:125-131.
- viii) Hirao A, Kawano Y, Takaue Y: Effects of immunosuppressants, FK506, deoxyspergualin, and cyclosporine A on immature human hematopoiesis. Blood 1993;81:1179-1183.
- ix) Koenig JM, Matharoo N, Stegner JJ et al:Tacrolimus:in vitro effects on myelopoiesis, apoptosis, and CD11b expression. J Heart Lung Transplant 2005;24:1332-1336.
- x) De Rycke A, Dierickx D, Kuypers DR: Tacrolimus-induced neutropenia in renal transplant recipients. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6(3):690-694.
- xi) 高橋公太: ABO 血液型不適合腎移植 なぜ超急性拒絶反応は発生しないのか. Organ Biology 2011;18(1):11-32.
- xii) Takahashi K, Saito K, Nakagawa Y et al: Mechanism of acute antibody-mediated rejection in ABO-incompatible kidney transplantation: Which anti-A/anti-B antibodies are responsible, natural or de novo? . Transplantation 2010;89(5):635-637.