

研究速報

免疫抑制剤 Tacrolimus の術後代謝に及ぼす影響

日本医科大学第 1 外科

木山 輝郎 徳永 昭 吉行 俊郎 水谷 崇
 奥田 武志 藤田 逸郎 増田剛太郎 加藤 俊二
 松倉 則夫 田尻 孝

緒言: Tacrolimus(TA)は移植後の免疫抑制療法に用いられる。最近, 小児の移植例では長期間の経過観察が可能となり, 成長曲線など生活の質の視点から TA の副作用や減量・中止が検討されている^{1,2)}。一般薬理実験は非手術モデルで臨床投与量を超える TA を用いて行われた。今回, 臨床投与量の TA の術後代謝における影響を検討した。

材料と方法: 雄性 SD ラット (270 ~ 290g BW) 55 匹を用いた。下行結腸を切離, 1 層内翻結節縫合を行った³⁾。TA は 0.01 (n = 14), 0.1 (n = 13), 1.0 (n = 12) mg/kg/day を浸透圧ポンプ (model 1003, Alza) にて背部皮下より投与した。対照群 (n = 13) は溶媒のみ投与した。連日, 体重, 食餌摂取量および窒素バランスを測定した。第 4 日目に犠死させ, 血液生化学検査を行った。結果は平均 ± 標準誤差で表し, 分散分折と多重比較検定により統計学的検討を行い, 危険率 5% 未満を有意と判断した。

結果: 体重増加および食餌摂取量は対照群と 0.01 mg/kg 群には差がなかったが, TA 群では濃度依存性に抑制された (p < 0.005, Table)。窒素バランスは対照群のみ正となったが, TA 群では負の窒素バランスを示した。尿素窒素は対照群と 0.01, 0.1 mg/kg 群に差がなかったが, 1.0 mg/kg 群では対照群に比べ高値を示した (p < 0.05)。血中アルブミン, 総蛋白は対照群と TA 群に差をみとめなかった。血中 TA は対照群と 0.01 mg/kg 群では測定感度以下, 0.1, 1.0 mg/kg 群では 1.4, 3.4 ng/ml であった。

考察: TA は臨床投与量と同等の 0.1 mg/kg 群で対照群に比べ体重増加, 食餌摂取が少なく, 窒素バランスが負になり, 術後回復が遅延した。一方, 対照群で

Table Post-operative metabolic data of tacrolimus

	Control	Tacrolimus (mg/kg)		
		0.01	0.1	1.0
BW increase (g)	36±2	40±5	24±4*	4.3±1.3*
Chow (g/day)	24±1	24±2	19±1*	14±1*
N-balance (mg)	148±104	-477±80*	-505±185*	-407±47*
BUN (mg/dl)	21.9±0.4	21.6±0.6	23.0±1.3	24.6±0.6†
Total protein (g/dl)	5.35±0.11	5.37±0.10	5.39±0.11	5.28±0.10
Albumin (g/dl)	3.59±0.23	3.75±0.06	3.89±0.06	3.90±0.08

* vs. control; p < 0.005, † vs. control; p < 0.05

は 4 日間の窒素バランスは正となり, 主術後の異化期は短かった。TA は臨床投与量より少ない 0.01 mg/kg 群では対照群と体重増加, 食餌摂取および腎機能や血中総蛋白, アルブミンに差がなかったが, 負の窒素バランスとなった。以上より, TA は術後代謝を抑制し, 異化期を遷延させることが示唆された。

Key word : Tacrolimus

文献: 1) 瀬尾孝彦, 安藤久美, 渡辺芳夫ほか: 肝移植現段階の問題点と今後の展望 小児生体肝移植術後の QOL. 小児外科 33: 391-396, 2001 2) 上田幹子, 上本伸二, 田中紘一: 臓器移植の最前線 II. 臨床編さらなる成績向上をめざして小児生体肝移植における免疫抑制療法からの離脱. 医のあゆみ 196: 1010-1015, 2001 3) Kiyama T, Onda M, Tokunaga A et al: Effect of matrix metalloproteinase inhibition on colonic anastomotic healing in rats. J Gastrointest Surg 5: 303-311, 2001

The Post-operative Metabolic Influence of Tacrolimus.

Teruo Kiyama, Akira Tokunaga, Toshiro Yoshiyuki, Takashi Mizutani, Takeshi Okuda, Itsuro Fujita, Gotaro Masuda, Syunji Kato, Norio Matsukura and Takashi Tajiri. Department of Surgery I, Nippon Medical School

< 2002年 7月24日受理 > 別刷請求先: 木山 輝郎 〒113 8603 東京都文京区千駄木1 1 5 日本医科大学第 1 外科