



ISD座談会

免疫抑制薬測定の実状と課題

大阪大学大学院医学系研究科 先端移植基盤医療学 教授

高原 史郎 先生

秋田大学医学部附属病院 腎疾患先端医療センター 教授
日本移植学会移植関連検査委員会 委員長

佐藤 滋 先生

東京女子医科大学病院 中央検査部 技師長

三浦 ひとみ 先生

東京女子医科大学 消化器外科 教授
日本移植学会 理事長

江川 裕人 先生

免疫抑制薬測定の実況と課題

国内で年間2242例(2017年)が施行される固形臓器移植では、他者の臓器を移植することから、ほぼすべてのケースで免疫抑制薬を生薬にわたり服薬する必要性が知られている。

免疫抑制薬は、拒絶反応のリスクを下げる一方、腎毒性に代表される副作用のリスクを持つため、投薬量には細心の注意が必要である。また、免疫抑制薬はその薬効・副作用リスクが薬剤血中濃度に相関するため、定期的なTDM(Therapeutic Drug Monitoring)により管理される。このため血中濃度の測定に関わる薬剤部/検査部といった多職種でのサポートが欠かせない。ここにおいて、ターゲットレンジが狭く、かつ低濃度での維持が必要な免疫抑制薬の適正使用を支える検査体制の確保、またその測定精度の担保は非常に重要な課題である。

昨今の免疫抑制薬測定の実況と課題について議論していただいた。

臨床医と測定部門のコミュニケーション

高原先生：臨床医と測定部門の関係者のコミュニケーションは非常に重要であると考えています。一般社団法人TDM品質管理機構(以下、機構)主催のTDM-QC研究会に理事として携わっていますが、機構の免疫抑制薬コントロール・サーベイに参加していただくこと、発表会であるTDM-QC研究会に臨床医と測定部門の関係者の両者が参加し、コミュニケーションを確認することが理想だと考えています。日本移植学会で関連検査の精度管理部門をまとめていらっしゃる佐藤先生、いかがでしょうか。

佐藤先生：薬剤の血中濃度測定をする部門は、施設内に薬剤部と検査部があり、それぞれの施設によって異なると思います。私どもの秋田大学では薬剤部で測定しており、例えばmTOR阻害剤の血中濃度が管理域よりも高いことがあると、Caution Mailが届くなど、サポートシステムを構築しています。このように非常に手厚くフォローいただいていますので、あまり不便を感じることはありませんが、三浦先生、女子医大ではどのようにコミュニケーションをされていますでしょうか。

三浦先生：女子医大では検査部で血中濃度を測定していません。検査部で請け負うメリットとしては、精度管理を通して測定値の保証が確立しているという点です。またTDMでは、タクロリムスの管理濃度や、どのように使われているのか理解しています。そしてそのデータを報告する際に前回値チェックなどを電子カルテより確認もしています。

高原先生：肝臓移植だけではなく、腎臓や膵臓、心臓といったさまざまな臓器移植の症例もあります。理屈では関係ない

かもしれませんが、移植臓器によって実際に注意されているようなことや気を使われている点などはありますか。

三浦先生：腎臓移植の場合と、例えば江川先生のご専門の肝臓移植の場合とでは、目標とする濃度域が異なるということとは多くの技師が理解しているところです。肝臓移植の場合にはかなり低濃度で管理されることが多いので、その点を我々検査技師も知識として共有していますし、精度管理の中でバラつきを小さく抑えるという点にとっても気を使っています。

江川先生：私の経験からすると、肝腎同時移植を数例経験していますが、腎臓の免疫抑制の方が重要で、そのために高い濃度域に設定すると、感染症、特にサイトメガロウイルスによるものが頻発します。これは、不思議なことに同じ個体でも肝臓移植は相当免疫抑制がかかるようです。このように肝臓移植は感染症のリスクが高いですが、濃度を下げても拒絶反応が強く現われることが少ないです。また、心臓移植は拒絶反応がとて強いので、目標にする濃度域は高いです。さらに難しいのは、腎臓移植後CNIで免疫抑制をしっかりかけるのはよいのですが、1年、5年、10年と経過するに連れ、腎不全のリスクが高まるため、そこを見据えた工夫が求められます。

高原先生：肝臓移植の場合、まず移植早期は肝臓の働きもまだ十分ではないということもありますので、同じ血中濃度といっても腎臓に比べて症例によって不安定さが異なると思います。腎臓移植の場合は、大体どこも同じようなパターンなので、例えばプロファイルをとるとしてもパターンが決まっていますが、肝臓移植ではmetaboliteの問題など、プロファ



大阪大学大学院医学系研究科 先端移植基盤医療学 教授

高原 史郎 先生

イル自体の意味づけがよくわからないところがあります。江川先生、いかがでしょうか。

江川先生：分画まで考えた調整はしていないのですが、確かに経過で大きく変わってきます。今では、朝のいわゆるトラフと午後2時くらいです。以前の病院では、早朝に検査に出して、結果が返ってくるのが夕方でした。そのため、その日の朝の投薬後となり、対応が1日遅れてしまっていました。女子医大に来てからは、1時間で結果を出してくれるので、朝の服薬時間を10時に設定しました。現在では、朝9時に採血して10時と決めています。さらに、午後一番、大体C3のあたりを測定しピークの具合を見て、夜間の投薬量を決めています。

三浦先生：当院では24時間365日いつでも測定しています。ただし、休日の緊急検査では実施していませんが、もし依頼があれば測定できる体制にしています。実際、依頼もかなりあります。

高原先生：検査結果について、三浦先生の測定部門から臨床に問い合わせることはありますか。

三浦先生：まず電子カルテを確認するようにしています。そこで想定できるようなら特に問い合わせることはなく、再検して確実な結果として報告しています。電子カルテを確認して疑問に思う場合は、問い合わせます。

高原先生：ところで、ミコフェノール酸やエベロリムスは朝の採血だけということが多いのでしょうか。

三浦先生：そうでもありません。午後も依頼があり、対応しています。

高原先生：非常に手厚い検査体制ですね。私の所属してい

る大阪大学でも全臓器の移植を実施していますが、なるべく土曜、日曜は朝にまとめてお願いすることが比較的多いです。

三浦先生：当院では先生方のタイミングで依頼されますので、まとめて測定することはありません。ただし、現行法では用手での検体前処理に時間がかかりますので、測定する側からするとできるだけまとめて測定したいという思いはあります。

高原先生：なるほど、やはり3薬剤まとめて測定を依頼すると大変だということですね。実際に測定部門の方は数十名いらっしゃると思いますが、血中濃度の測定についての重要な点や決め事のようなものはありますか。

三浦先生：知識に加えて技術の習得も重要です。検体の前処理についてはピペット操作が重要です。ISOを取得しており、検体の前処理操作について教育を実施し記録しています。前処理をするメンバーは段階を踏んで許可を得たものが実施するという体制です。具体的には、ピペッティングの手技操作について基準をCVで設定して、規定のCVをクリアしたメンバーが担当するようにしています。あわせて、年1回はデータチェックを行います。このようにして、夜間休日の対応でも精度が落ちないように工夫しています。

江川先生：与えられた数値をそのまま見ているだけという移植医はまだ多いと思います。私は結果が出るはずの時間に出てこない、その理由があるはずと考えて待ちますし、待ちきれないときは電話で問い合わせます。そういうときはやはり再検に時間を要していることが多いです。臨床医側は測定

秋田大学医学部附属病院 腎疾患先端医療センター 教授
日本移植学会移植関連検査委員会 委員長

佐藤 滋 先生



者のことを感じながら見られるところまで高めなければいけないと思います。移植外科医は、基礎的な知識として測定法の特性や傾向を思い描きながら、本当に微妙な調整が求められるときにその結論出しを助けるというところまでレベルアップすることを期待しています。

高原先生：江川先生は日本移植学会で理事長をされ、検査関連の精度管理については佐藤先生が担当されていますが、免疫抑制薬TDM標準化ガイドライン 臓器移植編 2014 (以下、ガイドライン)の作成に携わられました。また、改訂も予定されていますね。機構のTDM-QC研究会を日本TDM学会と一緒に開催されていますが、機構のコントロール・サーベイもあり、その結果は参加施設へ返却されるようになっています。

江川先生：やはりコントロール・サーベイの結果の共有は重要ですね。女子医大は安心していますが、施設によってはなかなか難しいところもあると思うので、きちんと結果を共有することから施設内の技量の切磋琢磨、正確性の評価、それらを考慮した調整を行うことで患者の不利益にならないようにする、ということまで奥深い調整ができるように教育しないといけないと考えています。

佐藤先生：江川先生の仰るとおり、移植医がTDMあるいは測定法や測定の実際に関心を持ってくれることを期待しているのですが、なかなか期待値を超えません。機構のTDM-QC研究会や日本臨床腎移植学会、日本移植学会では必ず機構のコントロール・サーベイの結果について報告をしていますが、そういった周知の場をもっと広げていき、各地方や地域

で関係者を集めて実施することは重要だと思います。

高原先生：やはり精度管理の輪を広げて、臨床医と測定部門担当者がしっかりとディスカッションをしていくことが必要ですね。正確な検査ができる体制を確立することも当たり前のことですが大変なことだと思います。特にシクロスポリンやタクロリムスといったCNIやmTOR阻害剤は検体の前処理が必要で、これには注意が必要です。

三浦先生：それらの薬剤について、全血検体の前処理はピペットで行うため、吐き出すときのスピードによってはデータが変わってしまうという経験をしました。15～30秒もかけて吐き出すということをマニュアルで実施していましたが、自動ピペットで一定に5秒吐き出すようにして大体精度が保てるようになりました。

目標濃度と期待される精度

高原先生：江川先生からもお話がありましたように、濃度域の違いは移植臓器によって異なるところがありますが、例えば、我々腎臓移植においては、術後4ヶ月以降の維持期の患者の場合、3～4 ng/mLあたりが正確に出ればよいと思っています。

佐藤先生：術後早期と維持期では感覚が異なるのではないかと思います。早期であれば、ある一定のターゲットを維持したいですし、高くなることも低くなることも避けたい。しかし、維持期になると患者が何を食べていたのか、服薬の時間を決めて採血していても微妙にズレが生じ、多少血中濃度が動くことがあります。その度に右往左往することはありません。

東京女子医科大学病院 中央検査部 技師長

三浦 ひとみ 先生



例えば、タクロリムス濃度について4.5~5.0 ng/mLをターゲットとしている患者が、たまたま7.5 ng/mLだったとします。複数回同じような高い結果が得られたらドーズを減らしていくようにしています。維持期の患者であれば、すぐに慌てることはまずないと思います。ただし、長期生着のことを考えると、7.0 ng/mL以上の値が続くことは避けたいと感じます。

江川先生：肝臓移植では維持期の患者でも個々に異なります。10年、20年経過すると測定感度以下ということもあります。ただし、怠薬をすると拒絶を引き起こします。中長期の患者で最も苦労しているのはクレアチニンの値に注意することです。免疫抑制薬の血中濃度が低すぎればドナー由来抗体が出現しますが、10年、20年先に透析を導入するようなことのないように適度に減量することも心がけています。反対に、急性期では、5.5~6.5 ng/mLや7.0~8.0 ng/mLといった、1 ng/mL程度の幅に入っていればよいと考えています。

高原先生：私もACMIA法を採用している測定部門へ測定を依頼していますが、3 ng/mL以上は自信を持って報告してもらうルールを設定しています。

三浦先生：検査部では、データに責任を持つという点については、測定装置の精度をまず評価します。その装置の信頼できる最低濃度を感度として評価した上で、それ以下の結果については値を報告しないようにしています。

佐藤先生：私は腎臓専門ですが、CNIで感度以下というのは経験したことがありません。肝臓移植ではそういったことがあるのですね。

高原先生：世界的にはプログラフが使用されることが多く、日本でいうグラセプターが使用されることは比較的まだ少ないのですが、よく長期観察の論文が6 ng/mLはあった方がよいという記述を見かけます。実際、日本はグラセプターが腎臓移植では普及していて、最低6 ng/mLというのはちょっと高すぎるのではないかと感じています。阪大グループに限ると、やはり感度以下というのはあまりよくない。我々は一応3 ng/mL程度は正確に測ろうというルールにしています。

佐藤先生：維持期においては、6 ng/mLというのは高いのではないのでしょうか。このことについてはアジアの移植医と話をしている中でも、同じように高いと言います。アドバグラフは、多くの場合トラフは下がりやすく、AUCは同じくらいのため、もう少し下がってもよいかと思いますが、プログラフで6~7 ng/mLというのは極めて高いです。維持期の場合はせいぜい4~5 ng/mLあたりでよいのではないかと思います。

移植の発展とともに増加する外来患者

高原先生：日本では腎臓移植は大学病院以外でも結構実施されています。年間10例や20例程度で外来も100人に満たないなど、なかなか女子医大のように全部をルーチン検査にするのは厳しい施設が多くあります。私たちのグループでは、いかに正確に測定をするかということが重要であると考え、測定法をグループ内で統一しました。また、ACMIA法なので、検体の前処理が自動化されていることもあって、測定者の熟練度といった問題点がクリアできてよかったと感じています。もう一点、効率的に診療前検査ができる点はよかったと感じて

東京女子医科大学 消化器外科 教授
日本移植学会 理事長

江川 裕人 先生



います。検体の前処理がある場合、10検体集まってから測定に出していました。外来患者はその間も待っていますし、集まってきます。ある時間にまとめて結果が返ってくるので、診察がとても効率悪かったです。ACMIA法に変えてから診察室に入ってくる患者の順に結果が返ってくるため、とても効率よく診察できています。

三浦先生：特に朝はまとめて検体が集まりますので、検体が到着する度に前処理をしています。そのような状況で検体の前処理がないACMIA法は業務効率を改善するという観点からもとても魅力的ですね。その一方で、現行法よりもCVが少し大きかったことを経験しています。ただ、前述のように教育をする機会や時間が限定的であったり、いろいろなメンバーが検査を実施するといった環境では、結局ACMIA法の自動前処理が全体のCVを小さくすることもあると思います。施設に応じて、測定法の特性をよく理解して選択していくことが重要だと思います。

佐藤先生：当院は薬剤部で一定の限られたメンバーだけが測定していますので、測定値については信頼しています。正確な検査ということについては、3年前にアンケートを実施したことがあります。腎臓以外の腎臓移植実施施設の全てで測定部署問わず自施設で血中濃度を測定していました。一方で、腎臓移植実施施設、特に維持期の患者が集まる施設では多くが外注しており、そのような施設ですぐに結果がわからずに次回の受診に把握することになります。さらには外注先での測定法を知らないことも多く、外注先の検査センターがコントロール・サーベイに参加しているかという点、

必ずしもそうでないということも問題です。

高原先生：それは大きな問題ですね。腎臓移植をアクティブに実施しているのは100施設未満ですが、女子医大などのハイボリュームセンターでは自前の測定部門で測定を実施していても、外来患者が少ない施設では当然外注の方が経済的に効率的で、そのためコントロール・サーベイも検査センターが参加しないと測定結果の精度の維持に限界が来るわけです。そのリスクは結構大きいと思いますが、佐藤先生もそのように感じられているわけですね。

佐藤先生：製薬メーカー主催によるタクロリムスの血中濃度のコントロール・サーベイがあった頃は、外注の検査センターが何社か参加してくれていました。精度を評価する中で、残念ながら1社だけ評価が思わしくなく、継続して参加することをあきらめたところがありました。そういう検査センターも、機構のコントロール・サーベイにとにかく参加してほしいですね。

高原先生：最近、免疫抑制薬ではミコフェノール酸モフェチルがグループス腎炎でも使えるようになりました。ミコフェノール酸の場合、タクロリムスに比べると例えば、腎臓移植の急性期に濃度が下がればリスクが高いのですが、ガイドラインでは長期についてあまり明確に言及していないですね。

三浦先生：ミコフェノール酸の依頼自体が最近顕著に増加しているように思います。

江川先生：肝臓移植では急性期で濃度が高すぎるのを防ぐため、週2回は測定しています。その後は週1回に減らします。維持期で外来になると月1回という具合に測定していますの



左から、
佐藤 滋 先生、高原 史郎 先生、
三浦 ひとみ 先生、江川 裕人 先生

で、オーダーが増えている原因は私ではないですね(笑)。

佐藤先生：今まで海外のランダムイズドスタディでミコフェノール酸のAUCについて、60 ng・hr/mL以下だと拒絶が起こりやすいと報告されていますが、高すぎて感染症のリスクが高まるという報告は今のところ出ていません。2年半ほど前からはトラフ値を測定するようにしています。ただし、トラフ値はLC-MS/MSで実施しているので、その日のうちには結果が得られません。翌月の再診時に確認する程度です。

高原先生：臨床の現場では目の前に患者がいて、投与量を決めなければいけません。やはり測定をせざるを得ないですよ。

佐藤先生：あまり右往左往する必要もないように思います。測定はしておいた方がよいだろうと思います。

保険診療を踏まえたTDMの今後

高原先生：経済的なことを考えると、現在は経済的に見合う点数の設定がされていないように思います。特にCNIとミコフェノール酸の組み合わせは頻度が高いので、複数の薬剤について算定できるようにしてもらいたいですね。佐藤先生はどのようにお考えですか。

佐藤先生：将来的には2剤は測定しても経済的に問題ないようにしていかなければならないと思います。

高原先生：複数の薬剤による免疫抑制が必要ということにはすべての関係者が同意しており、今後は国にも認めていただきたいと考えています。

三浦先生：検査項目が増え、患者へのフォローが手厚くなる

ことは非常によいことだと思います。ただし、ミコフェノール酸は測定キットを扱うメーカーが少ないので、タクロリムスと同じ装置で測定できないことがあります。女子医大ではミコフェノール酸はDimensionで測定していますが、すべての免疫抑制薬を測っているわけではありません。

高原先生：CNIについて目下メジャーな測定法といえるACMIA法とCLIA法ですが、タクロリムスに関してほとんど切片がなくなりました。そのため、どちらの測定法であっても大きな差がなくなったと感じています。ただし、別の測定法であるミコフェノール酸や、特にエベロリムスはまだまだこれからというところなので、測定法間の差、検体前処理を伴う測定の精度管理の維持の難しさなど、テーマになることはまだまだあると思います。

三浦先生：検査技師の中にもTDMの専門性というところを付加価値としていく、例えば学会からの認定でもよいと思いますが、他の領域の検査のように専門性を認める制度があると、そこに向かおうとする技師が出てくると思います。

佐藤先生：非常に重要なことを示唆されていますね。抗HLA抗体検査がありますが、測定者は日本組織適合性学会から認定を与えられています。そのように血中濃度を測定する方に対する認定を行う仕組みがあってもよいかもしれませんね。

三浦先生：臨床を知ってデータを見る、そのデータの使われ方を理解しておく必要がありますので、専門性のあるところに技師が向かおうとすれば、おのずと臨床医との連携度も上がっていくのではないかと思います。

発行

シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社

〒141-8673 東京都品川区大崎1-11-1 ゲートシティ大崎 ウエストタワー
お客様支援センター TEL 0120-543-455

資材番号FCE0218 | Printed in Japan |

© 2018 Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 全権所有