

生体肝移植後の妊娠・出産における タクロリムスの投与設計

関本裕美 中蔵伊知郎* 山下大輔* 小原延章* 本田芳久
小森勝也 加藤壮介** 桂木真司** 池田智明**

IRYO Vol. 64 No. 9 (609-614) 2010

要 旨

生体肝移植後の妊娠・出産・授乳において、タクロリムスの血中濃度（→608pを参照）と副作用のモニタリングによる投与設計を行い、安全に妊娠・出産管理ができた症例を報告する。36歳女性で1経妊1経産であり、Budd-Chiari症候群による生体肝移植後であった。妊娠期間において循環血液量が増大する14週-31週にタクロリムスの増量が必要であった。副作用については、妊娠36週で腎盂腎炎を発症、タクロリムス用量に相関したコレステロールの上昇がみられたが、出産後の新生児に対する影響はなく、タクロリムス内服下での母乳栄養においても乳児のタクロリムス血中濃度はほとんど上昇しなかった。移植後妊娠におけるタクロリムスにおいては、血中濃度と副作用のモニタリングが必要であると考えられた。

キーワード 妊娠と出産, 生体肝移植, タクロリムス, 血中濃度モニタリング, 副作用

緒 言

臓器移植を受ける患者数の増加にともない、生殖可能な年齢のレシピエント数は年々増加傾向にある。これらのレシピエントの妊娠許可条件や管理指針については、いまだ確立したものはなく、移植後2年以上経過して拒絶反応がおこっていないことを最低条件として提示している報告が多い¹⁾。移植後妊娠の重要な問題は、妊娠による移植臓器機能に対する影響と免疫抑制薬による胎児発育に対する影響であ

る。今回、われわれは生体肝移植後の妊娠・出産・授乳において、免疫抑制薬であるタクロリムスの血中濃度（→608pを参照）トラフ値と副作用のモニタリングによる投与設計を行い、拒絶反応、合併症および副作用を予防し、安全に妊娠・出産管理ができた症例を経験したので報告する。

症 例

36歳女性。1経妊1経産

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 薬剤科, *国立循環器病研究センター 薬剤部, **国立循環器病研究センター 周産期科

別刷請求先: 関本裕美 国立病院機構大阪医療センター 薬剤科, 〒540-0006 大阪市中央区法円坂2-1-14

(平成22年4月12日受付, 平成22年6月11日受理)

Administration Planning for Tacrolimus Hydrate in a Patient Who Became Pregnant and Gave Birth after Living-donor Liver Transplantation

Hiromi Sekimoto, Ichiro Nakakura*, Daisuke Yamashita*, Nobuaki Kohara*, Yoshihisa Honda, Katsuya Komori, Sosuke Kato**, Shinji Katsuragi** and Tomoaki Ikeda**, NHO Osaka National Hospital, *National Cerebral and Cardiovascular Center, **National Cerebral and Cardiovascular Center

Key Words: pregnancy and birth, living-donor liver transplantation, tacrolimus, blood level monitoring, adverse effect

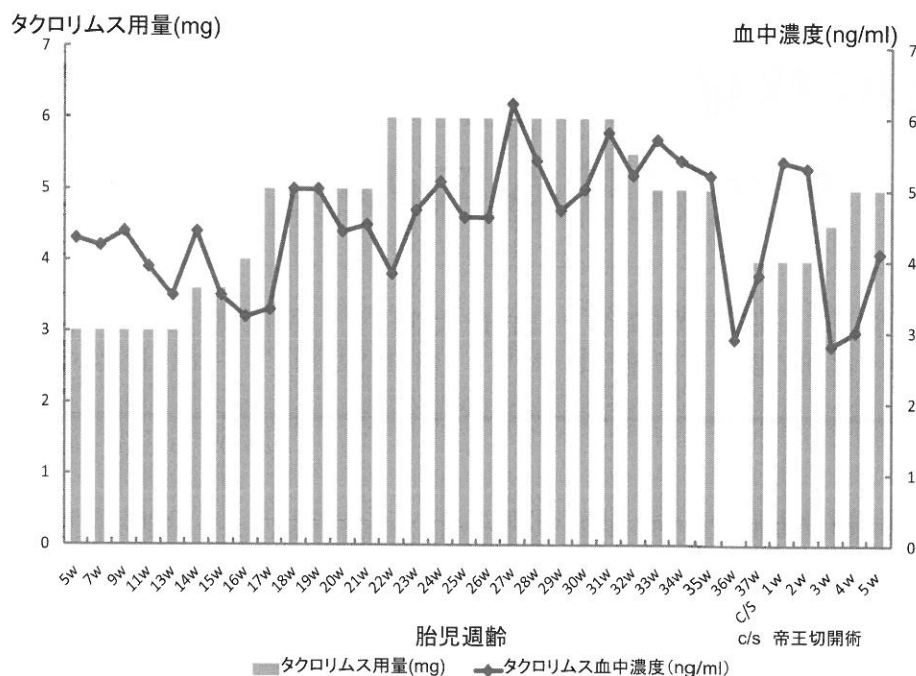


図1 タクロリムス用量 (mg) と血中濃度 (ng/ml) の推移

タクロリムス血中濃度トラフ値：当日早朝の値

タクロリムス用量 (mg)：血中濃度確認後に投与設計を行った用量

臨床診断：Budd-Chiari 症候群

既往歴：深部静脈血栓症 (DVT)，妊娠高血圧症候群 (PIH)，子宮内胎児発育遅延 (以下，IUGR)，急性腎盂腎炎。2001年 (28歳) 自然妊娠。妊娠26週に PIH (162/82mmHg)，尿蛋白 (3+) となり重症妊娠高血圧腎症により緊急帝王切開で492g 女児娩出 (IUGR)。2005年4月20日 (32歳) 全身倦怠感，腹部膨満感，腹水，凝固能亢進を指摘され入院となり，Budd-Chiari 症候群と診断。2005年7月1日 (32歳) 急性肝不全により肝右葉移植 (Donor；夫) を受けた。術前に下腿浮腫の増悪を認め DVT を指摘され，下大静脈フィルターを挿入して手術施行された。免疫抑制薬としてタクロリムスとミコフェノール酸モフェチル (MMF) を併用されたが，MMF 中止となりタクロリムス単独療法となった。2005年8月 (32歳) ワルファリン (Wf) による抗凝固療法開始，2.5mg 内服下でプロトロンビン時間国際標準比 (prothrombin time-international normalized ratio；以下，PT-INR) 2.0前後にコントロールされていた。また，タクロリムス 3 mg 内服で血中濃度ターゲット 4-5 ng/ml にコントロールされていた。2009年5月25日 (36歳) 京都大学医学部附属病院から国立循環器病センター周産期科に紹介され，5月27日妊娠管理のため入院となる。本症例は

京都大学医学部附属病院で定められた妊娠許可条件²⁾に基づき，妊娠成立した症例である。なお，本報告の作成においては，当該患者に文書で説明の上，患者の自由意思による同意を得ている。また，個人情報保護の観点配慮の上，報告書の作成を行った。

治療経過および結果

患者の入院時に，担当医より薬剤師に妊娠管理中のタクロリムスの投与設計および副作用モニタリングについて依頼があった。われわれは，タクロリムスの用量を入院前と同様に1回1.5mg で1日2回朝夕食後，血中濃度トラフ値ターゲット 4-5 ng/ml としてモニタリングを開始した。血中濃度トラフ値およびタクロリムス副作用が懸念される臨床検査値については，妊娠初期は隔週，循環血液量が増加する中期以降は毎週測定することとし，薬剤師が血中濃度と副作用の確認後にタクロリムス用量設定を行い，担当医へ提案する手順とした。また，タクロリムスの胎児移行，乳汁移行の安全性を確認するため，臍帯血および新生児の血中濃度測定も行った。なお，当該患者に対して，タクロリムス服用による妊娠・出産に関する論文報告を提示し，胎児移行，母乳移行について説明した上で，生体肝移植後の継

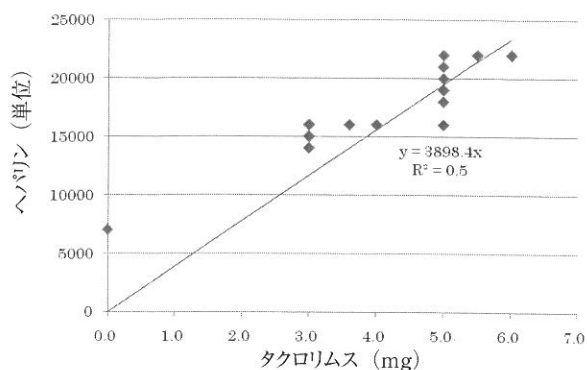


図2 タクロリムス用量とヘパリン用量の関係

続服用の意義とタクロリムスの副作用についてカウンセリングを行うとともに、併用薬についても服薬指導を開始した。

タクロリムス用量と血中濃度トラフ値の推移について図1に示す。血中濃度トラフ値は妊娠14週で2.4ng/mlと低下したため、3.2mg, 3.6mgと増量を開始した。その後35週までに最大6mgの増量で血中濃度トラフ値2.8-6.2ng/mlとなった。36週3日では、39度の発熱を認め、尿培養で多数の *Escherichia coli* を検出、臨床症状より腎盂腎炎と診断され、タクロリムスによる感染増悪のリスクを軽減するため、夕食後内服より一旦中止となった。中止に際しては、京都大学医学部附属病院生体肝移植執刀外科医と相談し、3日間までの中止については可能と判断された。

アンピシリン 8g/day, クリンダマイシン1,200mg/dayで腎盂腎炎は軽快し、タクロリムス中止2日目(36週4日)の血中濃度トラフ値は2.9ng/ml, 中止3日目(36週5日)の血中濃度トラフ値は0.5ng/mlと低下したため、同日夕食後よりタクロリムス2mg内服再開された。中止時の腹部エコーは肝血流(肝静脈, 門脈)還流良好, 胎児発育は良好であり、タクロリムス中止による移植臓器の拒絶反応等はみられなかった。タクロリムス再開2日目(36週6日)の血中濃度トラフ値は1.9ng/mlでタクロリムス4mgに増量した。37週の血中濃度トラフ値は3.8ng/mlと上昇し、翌37週1日9:54に全身麻酔下で選択的帝王切開術が施行され、44.8cm, 2,336g男児が娩出された。

出産時のタクロリムス血中濃度トラフ値4.9ng/ml, 臍帯血血中濃度3.3ng/mlであった。児はApgar Score1: 8/8/9, クベースに収容され、血糖値46mg/dlとやや低血糖だったため10%ブドウ糖

表1 タクロリムスの関与が否定できない臨床検査値

臨床検査項目		妊娠前	妊娠後
肝機能	T-Bil	0.3mg/dl	0.3-0.5mg/dl
	AST	25 U/l	11-23 U/l
	ALT	22 U/l	5-24 U/l
	γ -GTP	18 U/l	5-31 U/l
腎機能	BUN	16mg/dl	9-16mg/dl
	SCr	0.81mg/dl	0.60-1.09mg/dl
電解質	K値	4.1mEq/l	3.9-5.3mEq/l
代謝	空腹時血糖	98mg/dl	73-118mg/dl
	T-Cho	166mg/dl	144-259mg/dl
	TG	103mg/dl	53-247mg/dl

T-Bil: 総ビリルビン値, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, γ -GTP: γ -glutamyltransferase, BUN: 尿素窒素, SCr: 血清クレアチニン値, K値: 血清カリウム値, T-Cho: 総コレステロール値, TG: トリグリセリド値

で末梢ルート確保されたが、その他異常認めず、出生後6時間で哺乳開始となった。タクロリムス用量は出産後も4mg継続とし、出産後10日には、母体の血中濃度トラフ値5.3ng/mlおよび授乳量60mlの乳児の血中濃度は0.2ng/mlであり、拒絶反応、合併症および副作用のないことを確認して、翌日退院となった。

また、Budd-Chiari 症候群合併妊娠における抗凝固療法として、入院日よりWf内服中止となり、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT) 60-90secを目標にHeparin15,000単位/dayで持続点滴静注に変更された。入院後10日でPT-INR1.0となり、Wfの影響は認めず、APTT65sec, ATⅢ74%にコントロールされた。以後、妊娠10週からHeparin増量, ATⅢ補充されながら35週までに最大22,000単位/dayの投与量となり、タクロリムス用量とHeparin用量は正の相関を示した(図2)。

タクロリムスの副作用モニタリングについては、7週から15週の妊娠初期に頭痛や嘔気の訴えがあった。表1にタクロリムスの関与が否定できない臨床検査値についてまとめた。タクロリムス用量とT-ChoおよびTGとの関係を図3に示す。タクロリムス用量に対してT-ChoおよびTGともに正の相関を示した。また、C/D値(血中濃度を用量/kgで割った値)とT-Cho間, C/D値とTG間には相

表2 タクロリムスの関与が否定できない臨床検査値

胎児 週齢	頭痛 嘔気	T-Bil (mg/d L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	γ-GTP (U/L)	T-CHO (mg/d L)	TG (mg/d L)	K (mEq/L)	BUN (mg/d L)	SCr (mg/d L)	空腹時 血糖 (mg/d L)	CRP (mg/d L)	WBC (/μ L)	RBC (10 ⁴ /μ L)	Hb (g/d L)	Ht (%)	Plt (/μ L)
妊娠前	-	0.3	25	22	18	166	103	4.1	16	0.81	98	-	6800	446	10.2	-	612000
5w	-	0.5	23	18	9	144	53	3.9	10	0.76	-	0.01	7100	422	11.0	33.7	409000
6w	-	0.5	19	19	17	162	71	4.5	13	0.80	86	0.01	6100	400	10.9	32.1	30000
7w	±	0.4	16	17	18	164	83	4.6	16	0.80	89	0.01	7400	418	11.4	34.0	304000
8w	- ±	0.5	18	24	21	146	77	4.7	12	0.76	-	-	6900	385	10.7	32.2	263000
9w	±	0.4	19	27	30	154	80	4.9	15	0.77	-	-	6700	378	10.6	31.6	217000
10w	-	0.5	17	18	29	153	70	4.8	15	0.79	-	-	6300	384	10.9	32.2	238000
11w	-	0.5	18	21	31	163	86	4.7	14	0.78	88	0.01	6200	369	10.6	31.0	220000
12w	±	0.4	17	18	31	159	130	4.5	14	0.79	82	-	6800	363	10.5	31.3	218000
13w	-	0.4	17	18	29	170	123	4.4	13	0.74	85	0.02	6600	347	10.2	30.0	177000
14w	-	0.4	16	14	26	179	145	4.7	12	0.74	85	0.01	7600	350	10.4	30.6	201000
15w	±	0.4	13	12	23	188	119	4.6	11	0.78	86	0.01	8800	332	10.0	29.2	193000
16w	-	0.4	15	11	21	191	127	4.2	9	0.72	79	-	8000	330	10.1	29.8	187000
17w	-	0.3	12	9	21	196	138	4.5	12	0.70	82	-	6600	316	9.8	28.5	163000
18w	-	0.3	13	10	17	208	144	4.4	11	0.70	80	0.01	7800	329	10.3	29.7	187000
19w	-	0.4	11	8	14	199	158	4.6	10	0.72	86	-	7000	313	10.0	29.0	151000
20w	-	0.3	12	8	13	217	189	4.6	14	0.86	81	-	7500	322	10.3	30.4	163000
21w	-	0.3	13	9	14	218	177	4.6	10	0.73	77	-	8700	312	10.5	29.8	172000
22w	-	0.4	15	13	12	233	175	4.6	11	0.73	82	-	8000	314	10.4	30.1	163000
23w	-	0.4	12	9	11	242	171	4.6	10	0.70	87	-	8500	321	10.5	31.2	171000
24w	-	0.4	14	11	8	240	168	4.4	11	0.69	83	-	8800	313	10.4	30.5	172000
25w	-	0.4	14	10	9	231	173	4.6	10	0.75	81	0.02	-	-	-	-	-
26w	-	0.4	14	7	8	239	187	4.6	11	0.74	79	0.01	9000	305	10.2	29.5	178000
27w	-	0.4	12	8	8	213	176	4.4	11	0.71	82	0.03	7600	292	9.7	28.5	143000
28w	-	0.4	13	9	8	243	199	4.8	12	0.72	88	0.01	10100	318	10.4	30.9	184000
29w	-	0.5	14	8	8	244	192	4.7	12	0.79	80	0.02	8600	321	10.8	31.4	159000
30w	-	0.5	14	8	8	257	230	4.8	12	0.80	87	0.01	9900	324	10.8	31.7	171000
31w	-	0.5	14	6	8	257	219	4.8	12	0.78	81	0.01	8800	317	10.7	30.6	173000
32w	-	0.5	13	7	8	247	229	4.8	10	0.79	73	0.01	8600	331	10.9	31.9	171000
33w	-	0.5	15	9	8	249	247	4.8	13	0.90	81	0.02	7600	334	11.2	32.4	166000
34w	-	0.5	16	8	5	259	246	4.7	10	0.81	80	0.02	8000	337	11.5	32.8	174000
35w	-	-	14	6	-	-	-	-	14	0.85	79	0.03	-	-	-	-	-
36w	-	0.4	14	6	9	230	-	4.6	9	1.00	118	11.76	23000	288	9.6	27.7	163000
37w	-	0.4	15	7	22	-	-	5.2	9	0.95	75	2.27	7000	324	10.6	30.9	224000
C/S1w	-	0.4	21	12	22	-	-	4.7	7	0.96	71	1.40	11200	276	9.1	26.0	231000
C/S2w	-	0.3	15	13	19	-	-	4.7	11	0.73	85	0.10	8600	314	10.4	29.7	363000

* c/s 帝王切開術

T-Bil: 総ビリルビン値, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, γ-GTP: γ-glutamyltransferase, BUN: 尿素窒素, SCr: 血清クレアチニン値, K値: 血清カリウム値, T-Cho: 総コレステロール値, TG: トリグリセリド値

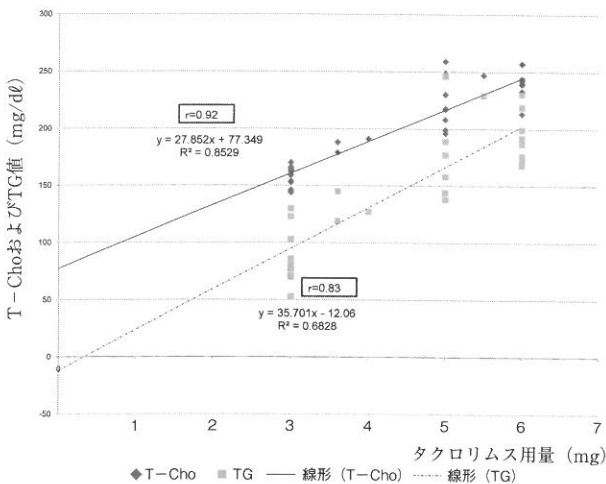


図3 FK用量とT-Cho値およびTG値の関係

関がみられなかった。

考 察

移植後妊娠では、移植臓器機能が安定し免疫抑制薬が維持濃度に達した状態であれば、良好な予後が得られる可能性が高いと報告されている³⁾。カルシ

ニューリン阻害薬であるタクロリムスは、感作T細胞からのインターロイキン2の産生を抑制し、T細胞の活性化、増殖を抑制することにより、強い免疫抑制作用を発現する。また、肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝され、相互作用に注意を要する薬剤である⁴⁾とともに脂溶性のため吸収が悪く、血中濃度も不安定になりやすいためトラフ濃度を定期的に測定して投与量を調節することが不可欠である⁵⁾。しかし、肝移植後妊娠においてタクロリムスの継続内服は、妊娠にともなって投与量増加が必要となることは少ない²⁾といわれていた。本症例では血中濃度トラフ値をターゲットの4-5 ng/mlにコントロールするためには、妊娠前の投与量に比べて、最高2倍の6 mgに増量が必要となった。また、タクロリムス用量は併用薬であるHeparin用量と正の相関を示しており、これは、通常妊娠中の循環血液量の変化⁶⁾とも相関していた。妊娠中の循環血液量は、妊娠20週を超えると加速度的に増加し、妊娠32週で最大となり、妊娠前の40-50%増加すると報告⁷⁾されており、循環血液量の増加する妊娠中期以降は、タクロリムスの増量が必要であると考えられた。また、

臍帯血血中濃度は胎児へのタクロリムス曝露を示しており、母乳移行については母乳栄養を勧める意見⁹⁾も多いようであるが、患者への薬剤に対するカウンセリングにおいて、薬剤の胎盤移行、母乳移行を含めた十分な説明と同意が必要と思われる。

一方、タクロリムスによる合併症としては、腎機能障害、高血圧、糖尿病・耐糖能異常、脂質異常症、心・血管イベント、高尿酸血症、電解質異常の報告⁵⁾が多い。また、易感染状態にあるため、サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス、病原性の低い病原体による日和見感染に対する注意も必要であるとともに、妊娠中や分娩時の診療では、無菌操作を心がけ、分娩後や手術時における抗菌薬の予防投与の必要性も報告されている⁸⁾。本症例は高血圧、耐糖能異常、心・血管イベント、高尿酸血症、高K血症の異常も認めず、良好にタクロリムス内服を継続されたが、妊娠36週での腎盂腎炎は、タクロリムス内服中の易感染状態に対する注意喚起の必要性が示され、2日間の内服中止を余儀なくされた。一方、タクロリムス用量とT-ChoおよびTGの正の相関については、妊娠によってコレステロール値が増加することが知られており⁹⁾、タクロリムスが脂溶性薬剤であることも考慮して、T-ChoおよびTGのモニタリングはタクロリムスの効果および副作用の指標のひとつとなり得る可能性が考えられた。

本症例は、妊娠高血圧症候群、拒絶反応、肝機能不全等で人工早産も考慮されて、入院による妊娠管理となった。また、移植臓器機能である肝機能が分娩後に異常をきたすことも考えられたため、分娩後の評価も十分に行うことが必要であった。移植後妊娠・出産におけるタクロリムスの報告は、シクロスポリンに比べると少ないが、移植臓器あるいは新生児奇形や成長障害の報告もなく、新生児の予後の差はシクロスポリンと比較してほとんど変わらない¹⁰⁾。ヒトで先天異常または早産の発現率に影響を与えているとは考えられないが、妊娠時の使用を薦めることはできず、妊娠が判明した場合はBenefit/Risk

を考慮して、インフォームド・コンセントのもと妊娠の継続を判断すべきと考えられている¹¹⁾。しかし、症例数が少ないのが現状であり、今後も妊娠・出産というハイリスクな症例においては、血中濃度と副作用のモニタリングのために薬剤師の介入が必要であると思われる。

[文献]

- 1) Nagy S, Bush MC, Berkowitz R et al. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 121-8.
- 2) 由良茂夫, 宮崎有美子, 福原健ほか. 臓器移植後妊娠. *周産期医* 2008; 38: 301-4.
- 3) 今中基晴, 仲谷達也. 臓器移植と妊娠管理. *日臨* 2005; 63: 2000-6.
- 4) プログラフ[®]インタビューフォーム, アステラス製薬株式会社; 2007年1月: 1-92.
- 5) 柿木嘉平太, 金子周一. 肝移植後安定期における内科的管理-Calcieneurin inhibitorによる管理を中心に. *肝臓* 2008; 49: 339-51.
- 6) Scott DE. Anemia during pregnancy. *Obstet Gynecol Annu* 1972; 1: 219.
- 7) Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 1965; 26: 393.
- 8) Casele HL, Laifer SA. Pregnancy after liver transplantation, *Semin Perinal* 1998; 22: 149-55.
- 9) 福屋信二. 産科合併症 Complications of Pregnancy. 村田雄二編. 大阪: メディカ出版; 2006: p. 1-7.
- 10) Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation, *Clin Transpl* 2003; 131-41.
- 11) 萩原大二郎. プログラフの妊娠時使用経験. 今日
の移植 2004; 17: 451-5.

**Administration Planning for Tacrolimus Hydrate (FK506) in a Patient
Who Became Pregnant and Gave Birth after Living-donor Liver Transplantation**

Hiromi Sekimoto, Ichiro Nakakura, Daisuke Yamashita, Nobuaki Kohara,
Yoshihisa Honda, Katsuya Komori, Sosuke Kato, Shinji Katsuragi and Tomoaki Ikeda

Abstract Administration planning for tacrolimus was carried out by monitoring blood levels and adverse effects in a patient who become pregnant after living-donor liver transplantation. We report the case of a 36-year-old woman's pregnancy and giving birth after receiving a living-donor liver transplant for Budd-Chiari syndrome. The dose of tacrolimus was increased during the time from 13 weeks to 31 weeks of pregnancy when the circulating blood volume increased. Moreover, adverse effects were pyelonephritis and an increase in cholesterol that correlated with the tacrolimus dosage at 36 weeks of pregnancy. However, no influence of tacrolimus on the newborn baby was observed after birth, and the baby's tacrolimus blood level rose minimally with nursing while the mother continued to take tacrolimus. For pregnancy after living-donor liver transplantation, it is thought that monitoring of tacrolimus blood levels and adverse effects is necessary.