

Calcineurin inhibitor 投与法に苦慮した生体腎移植の1例 —ミコフェノール酸モフェチル併用の有用性—

出浦 正^{1)*} 徳永 真一¹⁾ 重松 秀一²⁾ 樋口 誠³⁾ 清澤 研道³⁾

1) 長野赤十字病院第3内科

2) 信州大学医学部病理学教室

3) 信州大学医学部第2内科学教室

A Case Report of Living-Related Renal Transplantation Accompanied by Complications Induced by Calcineurin Inhibitors

Tadashi IDEURA¹⁾, Shinichi TOKUNAGA¹⁾, Hidekazu SHIGEMATSU²⁾, Makoto HIGUCHI³⁾
and Kendo KIYOSAWA³⁾

1) *Third Department of Internal Medicine, Nagano Red Cross Hospital*

2) *Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine*

3) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

A 19-year-old woman received an ABO-compatible living-related renal transplant whose donor was her 46-year-old mother (HLA A, B 2 match, DR 2 match), on December 9, 1999. The etiology of the patient's native kidney disease was diagnosed as chronic glomerulonephritis (sclerosing glomerulonephritis) based on renal biopsy. The induction therapy included tacrolimus (FK) and prednisolone. The first graft biopsy on the 27th postoperative day revealed FK-associated nephropathy (microangiopathy) because of unstable blood FK. After lowering FK blood concentration, the serum creatinine (SCr) level soon decreased from 1.2mg/dl to 0.7mg/dl. On the 40th postoperative day she developed hyperglycemia, which improved soon after the conversion of tacrolimus to cyclosporin A (CsA). The blood CsA trough level was maintained at about 100ng/ml; however, the SCr level increased up to 0.97mg/dl in May 2000. A second graft biopsy was carried out, which revealed no sign of CsA-associated nephropathy, rejection, or nephritis. However, the SCr level increased gradually to 1.2mg/dl. We therefore suspected CsA-associated functional nephropathy and gradually lowered the CsA trough level to 50ng/ml while administering mycophenolate mofetil (MMF) (2g/day). After September 2000 the SCr level was maintained between 0.7 and 0.8mg/dl. We should reconsider the past protocol for living-related renal transplantation based on calcineurin inhibitors and steroids. *Shinshu Med J 51: 25-29, 2003*

(Received for publication October 1, 2002; accepted in revised form October 29, 2002)

Key words: tacrolimus, cyclosporin A, mycophenolate mofetil, drug-induced nephropathy, hyperglycemia

タクロリムス, サイクロスポリンA, ミコフェノール酸モフェチル, 薬剤性腎障害, 高血糖

I 緒 言

Calcineurin inhibitor (CI) の登場で腎移植の成績は飛躍的に向上した¹⁾⁻⁴⁾。しかし、これらの薬剤にも、腎毒性、高脂血症、高血糖などの代謝異常、神経毒性をはじめとする様々な副作用が存在し、その投与には

注意が必要である¹⁾⁻⁴⁾。今回、ABO血液型一致生体腎移植において、CIによる副作用のためその投与法に苦慮し Mycophenolate mofetil (以下、MMFと略す)の追加投与下、CIのトラフレベルを極めて低値にコントロールすることでその回避が可能であった症例を経験したので報告する。

* 別刷請求先: 出浦 正 〒380-8582

長野市若里5-22-1 長野赤十字病院第3内科

II 症 例

患者：19歳，女性。

家族歴，既往歴：特記事項なし。

現病歴：平成10年5月初旬，初めて学校検診にて蛋白尿，血尿を指摘され，近医を受診。同年6月，血清クレアチニン値（以下，Cr値と略す）2.0mg/dlにて腎生検を施行されたが，sclerosing glomerulonephritisと診断された。その後，抗血小板剤の投与を受けるも通院は不規則であった。平成11年10月12日，母親をドナーとするABO血液型一致生体腎移植を希望し当科外来を受診，同日入院となった。

入院時現症：身長147.8cm，体重42.3kg，血圧

148/88mmHg，結膜に貧血，下腿に軽度浮腫を認めるも，その他胸腹部の理学的所見に異常を認めなかった。

入院時検査成績（図1）：検尿では蛋白尿，血尿，各種円柱を認め，また貧血，BUN，Cr，K，intact-PTHの高値を認めた。血糖値は正常，感染症は認めなかった。

臨床経過（図2）：平成11年10月13日血液透析導入。12月9日生体腎移植術を施行した（温阻血時間：1分，全阻血時間：73分）。術後の免疫抑制療法は図3に示すプロトコールに従い，タクロリムス（以下，FKと略す）とプレドニン（以下，PSLと略す）の2剤併用療法とした。12月14日，Cr 0.65mg/dl（術後最低

血液型：	AB(+)
HLA：	A, B 2 match, DR 2 match
Cross match：	All negative
検尿所見：	S.G. 1.011, pH 5.5, Protein (3+), Glucose (-), Ketone (-), Occult Blood (1+), Sediment: RBC 5-9/HPF, Granular cast (+), Waxy cast (+), Fatty cast (+), Oval fatty body (+)
末梢血液像：	WBC 8100/mm ³ , RBC 197x10 ⁴ /mm ³ , Hb 6.1g/dl, Hct 18.3%, Plt 12.8x10 ⁴ /mm ³
生化学所見：	TP 7.0g/dl, Alb 4.3g/dl, GOT 14IU/l, GPT 16IU/l, LDH 252IU/l, T-Chol 180mg/dl, BUN113.4mg/dl, Cr 12.96mg/dl, Na 141mEq/l, K 5.6mEq/l, Cl 111mEq/l, HbA1c 3.6%, BS(食後2時間) 115mg/dl, OGTT 未施行, CRP < 0.1mg/dl
内分泌検査：	intact-PTH 780 pg/ml

図1 入院時検査所見

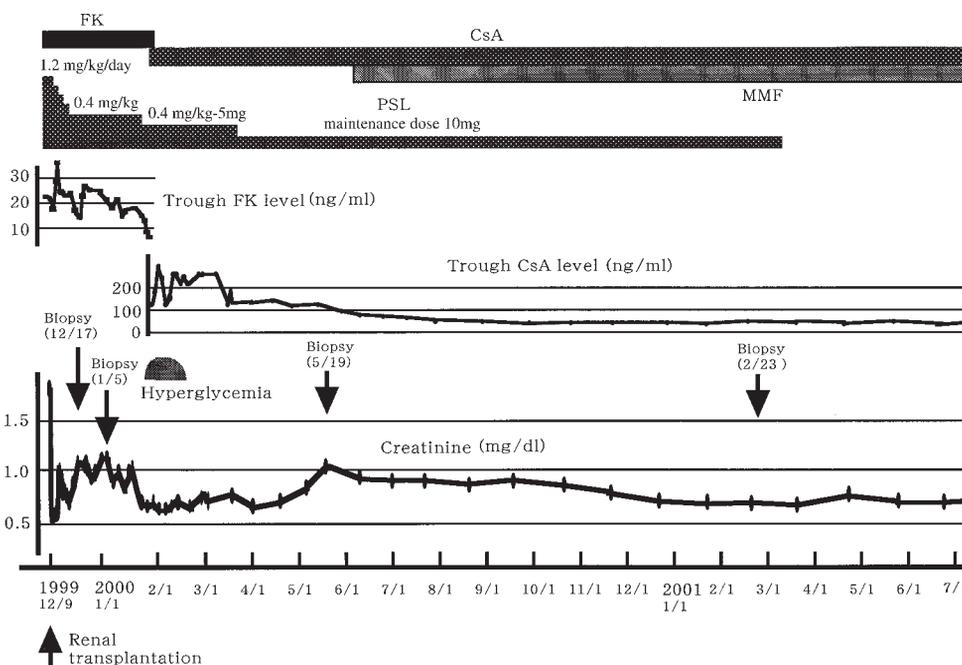


図2 経過表

値)となるも、12月17日、Cr 1.1mg/dl と上昇、同日 graft biopsy を施行した。Borderline change⁵⁾の所見を得たが無治療下に4日後にはCr 0.82mg/dl と低下したため拒絶反応に対する治療は行わなかった。経口投与のみではFK濃度が安定しなかったため静注を併用したが、術後約1カ月にわたりトラフレベルは12-35ng/mlの間で変動した。平成12年1月5日、Cr 1.12mg/dl に上昇、同日2回目の graft biopsy を施行し薬剤性腎障害の所見を得た(図4 A-C)。トラフレベルを10-15ng/ml としたが、1月22日、BS(食後2時間値)186mg/dl と上昇、またOGTTはDM pattern を示したため、薬剤性糖尿病と考え1月25日よりFKをCyclosporin A(以下、CsAと略す)(トラフレベル200ng/ml)へconvertした。当初、インス

リンにて血糖コントロールするも、2月7日にはボグリボース(ベイスン)0.6g/dayの経口投与のみでコントロール可能となった(食事のカロリーは1,400kcalで変更なし)。2月以降、Cr 0.7-0.8mg/dl で推移し2月23日退院となった。

外来において、3月よりCsAのトラフレベルを100-120ng/mlとするも、非常に緩徐ではあったがCr値が上昇、5月19日には0.97mg/dlまで上昇した。3回目の graft biopsy を施行したが、薬剤性腎障害、拒絶反応、腎炎のいずれの所見も認められなかった。しかし、その後もCr値0.9-1.2mg/dlが続いた。尿化学(U-NAG 26.9U/l, U-β 2MG<0.2mg/dl)の異常は認めなかったが、CsAによる機能的腎障害の可能性を否定しえず、そのトラフレベルを10-15ng/

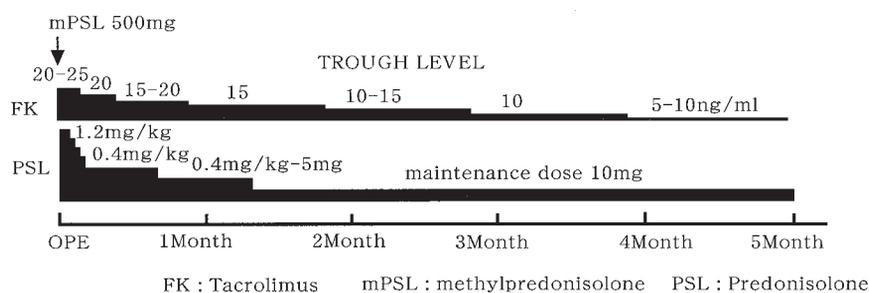


図3 当院における生体腎移植免疫抑制プロトコール

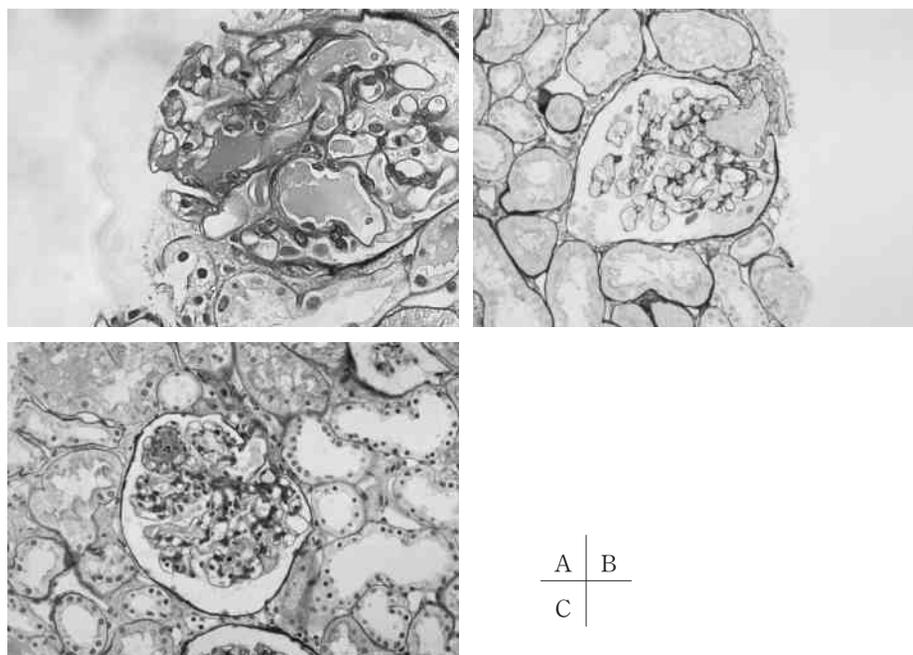


図4 平成12年1月5日の腎生検像(HE染色×400倍)

合計26個の糸球体のうち、係蹄内にfibrin血栓が充満した糸球体を1つ(A)、血管極内にのみfibrin血栓が認められた糸球体を2つ認めた(B)。また、1個の糸球体にFGS様のsegmentalな細胞増殖を認めた(C)。著明な尿細管の空胞変性とわずかな石灰化も認めた。

ml/month ずつ低下させ、9月以降40-60ng/ml に維持した。また同時に6月よりMMF 2g/dayの投与を開始したが、下痢、血球減少症等の副作用を認めなかった。CsAのトラフレベルは目標のレベルで安定し、Cr値は緩徐に低下、平成13年1月以降は平成14年7月現在まで、0.7-0.8mg/dlにて安定している。平成13年2月23日の4回目のgraft biopsyでも前回の腎生検同様、糸球体は微少変化で、急性拒絶反応、薬剤性腎障害のいずれの所見も認めなかった。また、ボグリボースは8月4日をもって中止した。

III 考 察

腎移植におけるCIの有用性が世界各国の大規模臨床試験で立証され、広く用いられている¹⁾⁻⁴⁾。しかし、その副作用として腎毒性、高脂血症、高血糖などの代謝異常、神経毒性などが問題となり¹⁾⁻⁴⁾、その投与方法に悩むことがある。今回の症例も、FKによる腎障害、耐糖能障害、CsAによる機能的腎障害により、その投与量を我々の施設のプロトコールの設定量からの減量を余儀なくされた。

我が国の他施設の投与方法に習い、FK導入療法として経静脈投与を5日間施行した後、経口投与に切り替えた。我々の施設のプロトコールでは生体腎移植において2剤併用療法を行っているため、他施設のFK導入療法に比べ若干高濃度に目標トラフレベルを設定している(図3)。移植後のトラフレベルが各々目標濃度に至らず、その都度持続静注法を併用した。術後1カ月間、トラフレベルは12-35ng/mlの間で不安定となったが、20ng/mlを越えた期間が長く結果的にFKによる薬剤性腎障害を来したと思われた。FKの急性期の器質的障害は近位尿管上皮の泡沫状変性に加え、微少血管障害、糸球体の巣状糸球体硬化症様変化を認めることがある⁶⁾。本症例はそれに当たると考えられた。

CIの腎障害にはさらに機能的腎機能障害が存在する。原因は糸球体輸入細動脈に対する収縮作用が考えられている。適正なトラフレベルが維持されていても起こりうるとされており、術後約3カ月で認めた本症例の腎機能障害がそれに当たると思われた。高K血症は認められず、また尿中NAG、 β_2 MGも正常値であったが、graft biopsyの結果と臨床経過からCsAの機能的腎障害を疑った。CsAの減量を検討したが代

謝拮抗剤の併用が望ましいと考えMMF 2g/dayの投与を開始した。CsAのトラフレベルは緩徐に10-15ng/month ずつ40-60ng/mlを目標に低下させた。Crの改善に約6カ月を要し、最終的に0.7-0.8mg/dlまで低下した。今回の症例ではCmax, C2, C4, AUCなど各種パラメーターが測定されていない。現在、機能的腎障害を診断するパラメーターについて十分な検討がなされていない。しかし、我々の症例のように移植腎組織上では異常所見が認められずCIの機能的障害が疑われる症例が存在する。

MMFは米国シンテックス社で開発された合成免疫抑制剤で、世界各国で臓器移植後の拒絶反応の抑制および難治性拒絶反応の治療薬として用いられている^{7,8)}。今回は拒絶反応の抑制また治療目的ではなく、MMFを投与することでCsAの減量を計り、その腎障害の軽減に成功した。Schramaら⁹⁾は慢性期の症例を対象としているが、6カ月以上腎機能が安定している患者17例(CsAとPSLの2剤併用)にMMFを併用することでCsAからの離脱を試み、15例で成功したと報告している。Thervetら¹⁰⁾もやはり6カ月以上腎機能が安定している患者28例(CsA, PSL, アザチオプリンの3剤併用中)に対し、アザチオプリンをMMFに変更しCsAの離脱を計り20例で成功したと報告している。どちらの報告も腎機能安定症例であるが、さらに機能の改善を得たとしている。本邦からのCI離脱を試みた報告はいまだなく、本症例においてCsAの離脱まで試みるか否かは慎重に検討していきたい。

FKの副作用の主たるものとして、腎障害に加え耐糖能障害がある¹⁾⁻⁴⁾。本症例も術後40日目頃より高血糖を来したが、FKをCsAに変更することにより、血糖値は低下した。PSLの投与量、食事の総カロリーに変更ないまま血糖は改善しており、FKによる耐糖能障害と診断した。

IV ま と め

Calcineurin inhibitorの吸収不良、耐糖能障害、器質的また機能的腎障害を認めたABO血液型一致生体腎移植症例を経験した。改めて2剤併用による当院免疫抑制プロトコールの不備とCIの機能的腎障害に対するMMF併用の有用性を確認した。

文 献

- 1) Japanese FK506 Study Group : Phase III study of FK506 in kidney transplantation. *Transplant Proc* 27 : 829-833, 1995
- 2) Laskow DA, Dincenzi F, Neylan JF, Mendez R, Matas AJ : An open-label, concentration-ranging trial of FK506 in primary kidney transplantation : a report of the United State multicenter FK506 kidney transplant group. *Transplantation* 62 : 900-905, 1996
- 3) Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, Eigler FW, Heemann U, Pichlmayr RP, Behrend M, Vanrenterghem Y, Donck J, van Hooff J, Christiaans M, Morales JM, Andres A, Johnson RWG, Short C, Buchholz B, Rehmert N, Land W, Schleibner S, Forsythe JLR, Talbot D, Neumayer HH, Hauser I, Ericzon BG, Brattstroem C, Claesson K, Muehlbacher F, Pohanka E : Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection : a report of the European tacrolimus multicenter renal study group. *Transplantation* 64 : 443-463, 1997
- 4) Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS : A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 63 : 977-983, 1997
- 5) 日本移植学会, 日本病理学会 : ヒト移植臓器拒絶反応の病理組織診断基準 (第1版). pp 17-34, 金原出版, 東京, 1998
- 6) Japanese FK506 Study Group : Morphopathological findings of renal allografts under FK506 therapy. *Transplant Proc* 26 : 2933-2936, 1994
- 7) US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Groups : Mycophenolate mofetil in cadaveric renal Transplantation. *Am J Kidney Dis* 34 : 296-303, 1999
- 8) European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group : Mycophenolate mofetil in renal transplantation : 3-year results from the placebo-controlled trial. *Transplantation* 68 : 391-396, 1999
- 9) Schrama YC, Joles JA, Tol Av, Boew P, Koomans HA, Hene RJ : Conversion to mycophenolate mofetil in conjunction with stepwise withdrawal of cyclosporine in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 69 : 376-383, 2000
- 10) Thervet E, Morelon E, Ducloux D, Bererhi D, Noel LH, Janin A, Bedrossian J, Puget S, Chalopin JM, Mihatasch M, Legendre C, Kreis H : A pilot study of cyclosporine withdrawal in stable renal transplant recipients after azathioprine-mycophenolate mofetil conversion. *Transplant Proc* 32 : 2778, 2000

(H 14. 10. 1 受稿 ; H 14. 10. 29 受理)