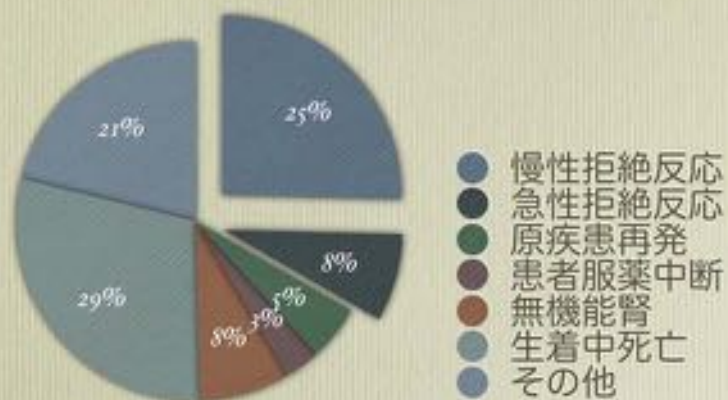


移植腎機能が廃絶する原因



ファクトブック2011 日本移植学会

Overview

ATMR

AAMR

CAAMR

New drugs

Everolimus

● 拒絶反応の治療戦略

- 発症リスク
- 発症時期
- 診断
- 治療適応
- 治療方法

Overview ATMR AAMR CAAMR New drugs Everolimus

- 拒絶反応の治療戦略
 - 発症リスク

「免疫学的リスク」に応じた減感作による予防

☆ 既感作	・ 抗ドナー抗体陽性 ・ 抗体陰性でも二次移植・感作歴がある
☆ ABO不適合	・ 高抗体価 ・ リバウンド症例

Overview ATMR AAMR CAAMR New drugs Everolimus

- 「発症時期による分類」

- ・ 超急性拒絶反応
 - 血流再開後24時間以内・不可逆なAMR
- ・ 促進型急性拒絶反応
 - 移植後1週以内に起きる・AMRのことが多い
- ・ 急性拒絶反応
 - 移植後数ヶ月以内
- ・ 慢性拒絶反応
 - 数ヶ月―数年単位で進行する
- ・ 遅発性急性拒絶反応
 - 移植1年以降に発症する急性拒絶反応・服薬遵守不全など

Overview ATMR AAMR CAAMR New drugs Everolimus

- 拒絶反応の治療戦略
- 発症リスク

「移植腎生検」による確定診断が重要

☆ 臨床診断	・ 疑いを持つことは重要 ・ 特異的な臨床データはない ・ Subclinical rejectionの存在
☆ 病理診断	・ Banff criteriaに基づいた診断

Overview ATMR AAMR CAAMR New drugs Everolimus

移植腎生検の重要性

<様々な移植腎機能低下の原因>

- ・ 拒絶反応
- ・ カルシニューリン阻害剤腎毒性
- ・ BKウイルス腎症
- ・ 血栓性微小血管症
- ・ 脱水
- ・ 尿路閉塞

移植腎生検の意義

＜様々な移植腎機能障害＞

- ・ 拒絶反応
- ・ カルシニューリン受容体拮抗薬関連腎障害
- ・ BKウイルス腎症
- ・ 血栓性微小血管病
- ・ 脱水
- ・ 尿路閉塞

＜拒絶反応も様々＞

- ・ 急性T細胞性拒絶反応 (ATMR)
- ・ 急性抗体関連型拒絶反応 (AAMR)
- ・ 慢性T細胞性拒絶反応 (CATMR)
- ・ 慢性抗体関連型拒絶反応 (CAAMR)

＜重症度によっても治療法は異なる＞

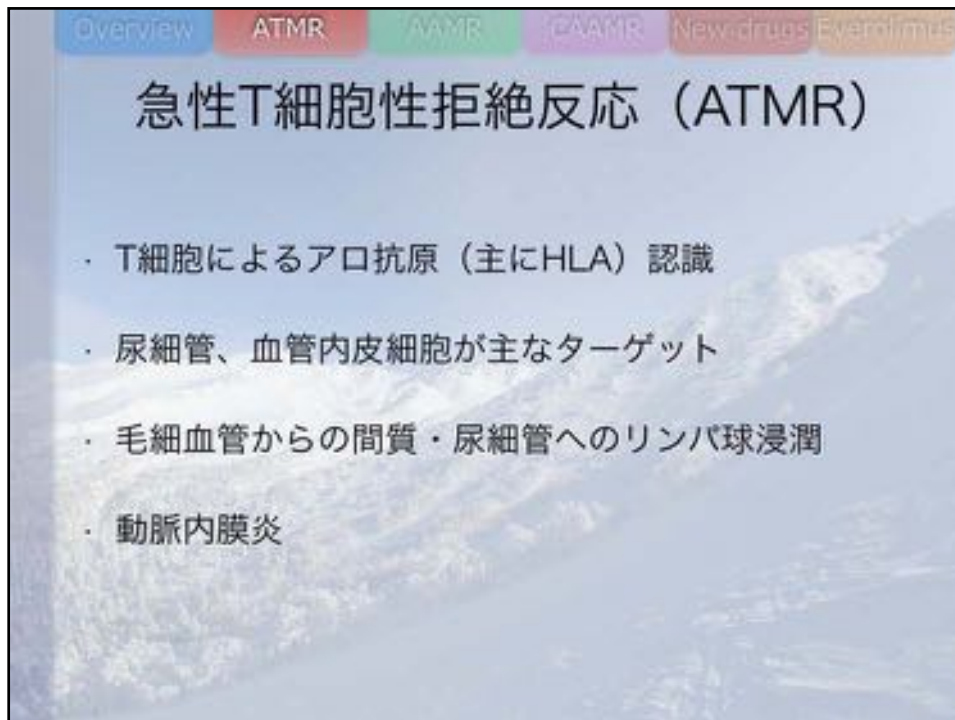
拒絶反応の治療戦略

- 発症リスク

Banff

Indication of Anti-Rejection Therapy

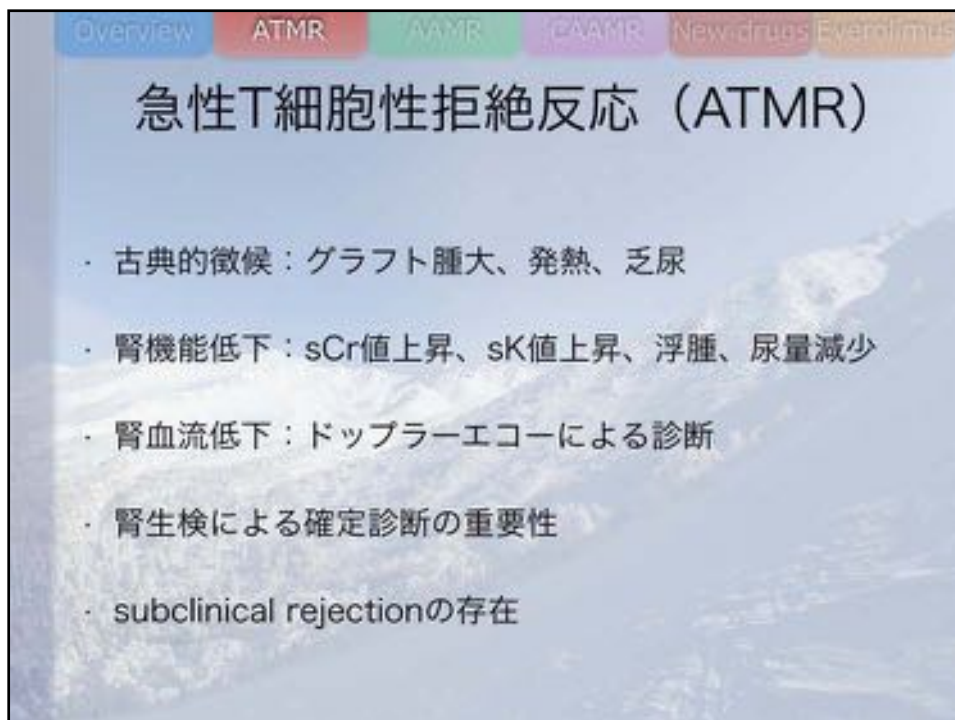
- ☆ 明らかな腎機能障害があれば、治療適応あり
- ☆ 過剰免疫抑制に注意が必要
- ☆ Subclinical rejectionに対する治療適応はcontroversial



Overview ATMR AAMR CAAMR New drugs Everolimus

急性T細胞性拒絶反応 (ATMR)

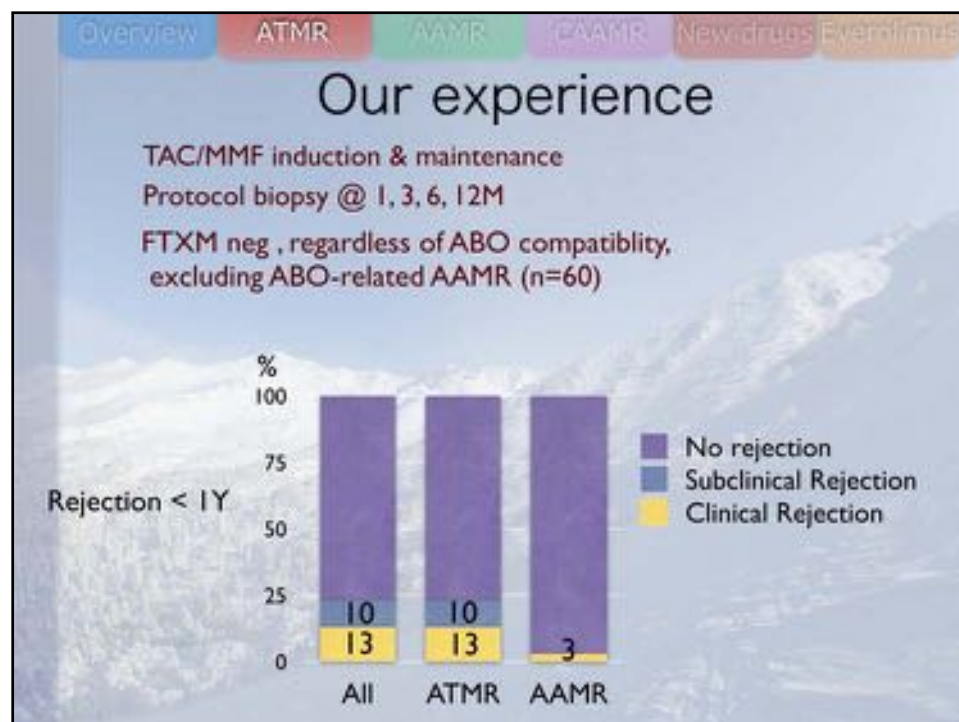
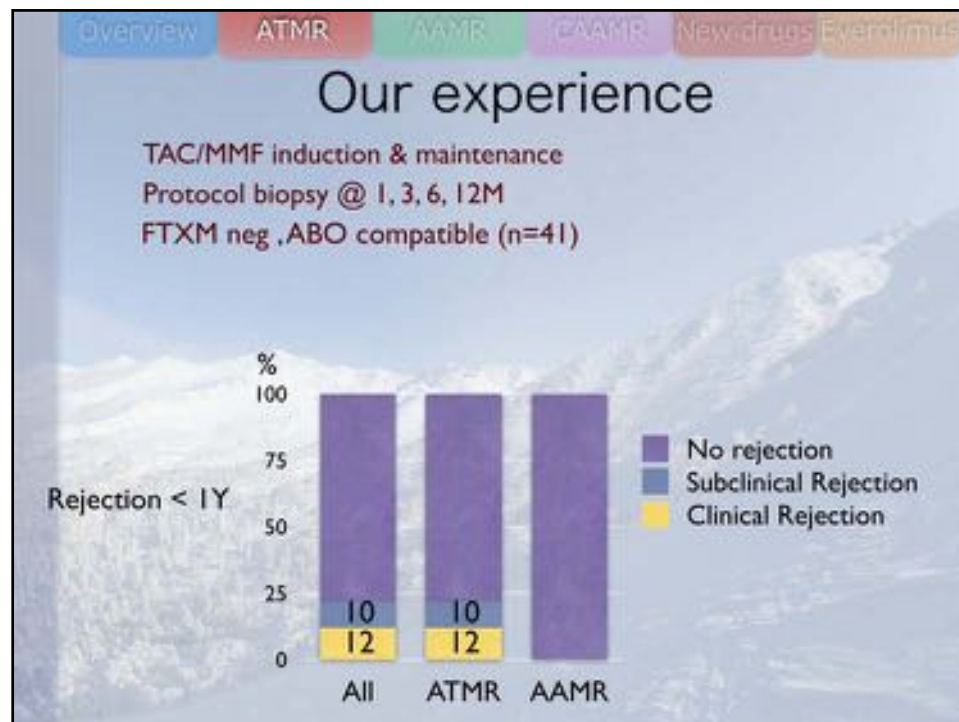
- ・ T細胞によるアロ抗原（主にHLA）認識
- ・ 尿細管、血管内皮細胞が主なターゲット
- ・ 毛細血管からの間質・尿細管へのリンパ球浸潤
- ・ 動脈内膜炎

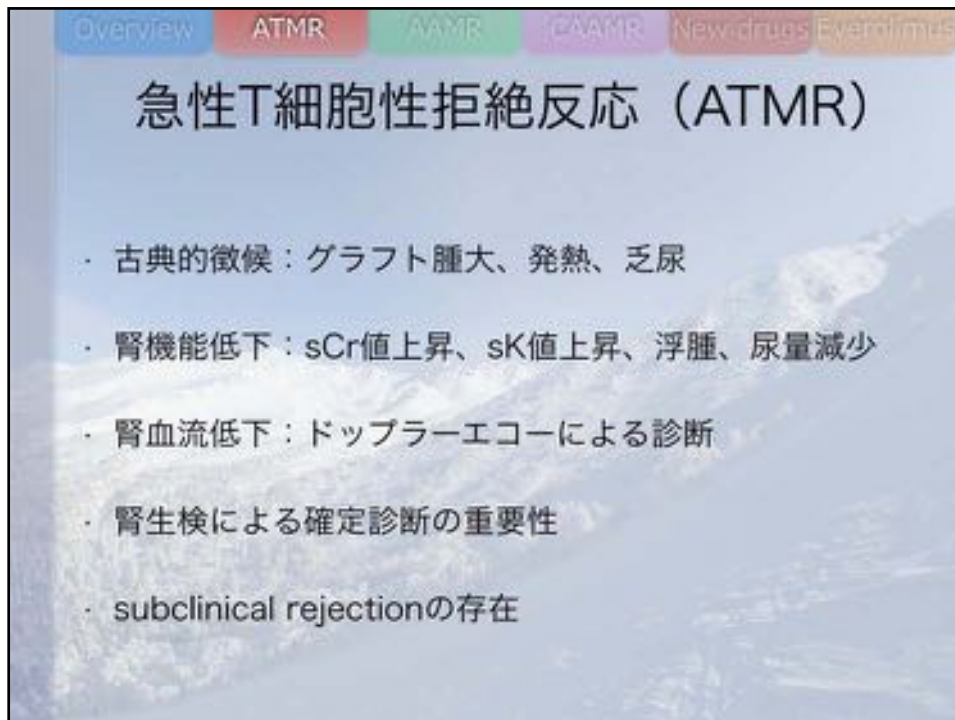


Overview ATMR AAMR CAAMR New drugs Everolimus

急性T細胞性拒絶反応 (ATMR)

- ・ 古典的徴候：グラフト腫大、発熱、乏尿
- ・ 腎機能低下：sCr値上昇、sK値上昇、浮腫、尿量減少
- ・ 腎血流低下：ドップラーエコーによる診断
- ・ 腎生検による確定診断の重要性
- ・ subclinical rejectionの存在





急性T細胞性拒絶反応 (ATMR)

- ・ 古典的徴候：グラフト腫大、発熱、乏尿
- ・ 腎機能低下：sCr値上昇、sK値上昇、浮腫、尿量減少
- ・ 腎血流低下：ドップラーエコーによる診断
- ・ 腎生検による確定診断の重要性
- ・ subclinical rejectionの存在



ATMRに対する治療

Gold Standard
ステロイドパルス療法

ステロイドの作用機序

- 免疫抑制作用：IL-2産生抑制によるT細胞増殖抑制など
- 抗炎症作用：炎症局所への単核球浸潤、血管透過性低減

Overview ATMR AAMR CAAMR New drugs Everolimus

ATMRに対する治療

Gold Standard
ステロイドパルス療法

- ・ 通常IV-mPSL 500mg 3日間連続
- ・ 治療後は
 - ・ 漸減
 - ・ 治療前投与量に戻す

Overview ATMR AAMR CAAMR New drugs Everolimus

ATMRに対する治療

Gold Standard
ステロイドパルス療法

多彩な副作用

パルス療法においては特に

- ・ 血糖値上昇
- ・ 大腿骨頭壊死
- ・ 消化管潰瘍

は注意が必要

Overview ATMR AAMR CAAMR New drugs Everolimus

ATMRに対する治療

ステロイド抵抗性の場合
塩酸グスペリムス (スパニジン, DSG)

作用機序

抗原刺激を受けたリンパ球クローンの分裂増殖を抑制する。

- 細胞傷害性T細胞の抑制
- Bリンパ球からの抗体産生抑制

Overview ATMR AAMR CAAMR New drugs Everolimus

ATMRに対する治療

ステロイド抵抗性の場合
塩酸グスペリムス (スパニジン, DSG)

- ・ 3-5mg/kg を 7-10日間
- ・ 100-500mLの生食または5%Gluに溶解して3時間以上かけてIV
- ・ 透析性があるので透析必要時は透析後
- ・ 有効率60-80%

Overview ATMR AAMR CAAMR New drugs Everolimus

ATMRに対する治療

ステロイド抵抗性の場合
塩酸グスペリムス (スパニジン, DSG)

副作用 : 比較的軽微

- ・白血球減少 (好中球減少) :
 - G1-G2程度が多い
 - G-CSFに対する反応が良好
- ・顔面しびれ、顔面紅潮、ほてり、口唇周囲しびれ
 - 濃度依存性があり投与速度低下は有効

Overview ATMR AAMR CAAMR New drugs Everolimus

ATMRに対する治療

ステロイド抵抗性の場合
抗胸腺細胞グロブリン, rATG (サイモグロブリン)

作用機序

T細胞表面抗原
(CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR $\alpha\beta$)
白血球表面抗原
(CD11a)
に結合して、補体依存性に細胞障害惹起する

Overview ATMR AAMR CAAMR New drugs Everolimus

ATMRに対する治療

ステロイド抵抗性の場合
抗胸腺細胞グロブリン, rATG (サイモグロブリン)

副作用

- ・ Infusion reaction (サイトカイン放出)
発熱・浮腫・体重増加・尿量減少
- ・ 末梢静脈炎
- ・ 血小板減少症、白血球減少
Grade 2の場合、減量
Grade 3以上の場合、中止

Overview ATMR AAMR CAAMR New drugs Everolimus

ATMRに対する治療

ステロイド抵抗性の場合
抗胸腺細胞グロブリン, rATG (サイモグロブリン)

当科では

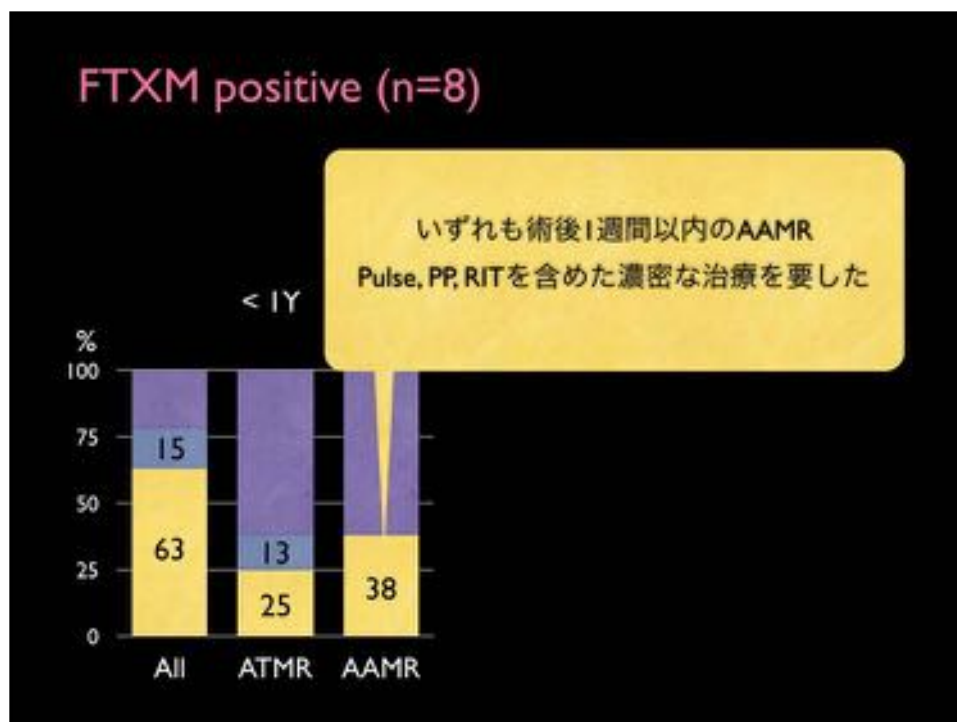
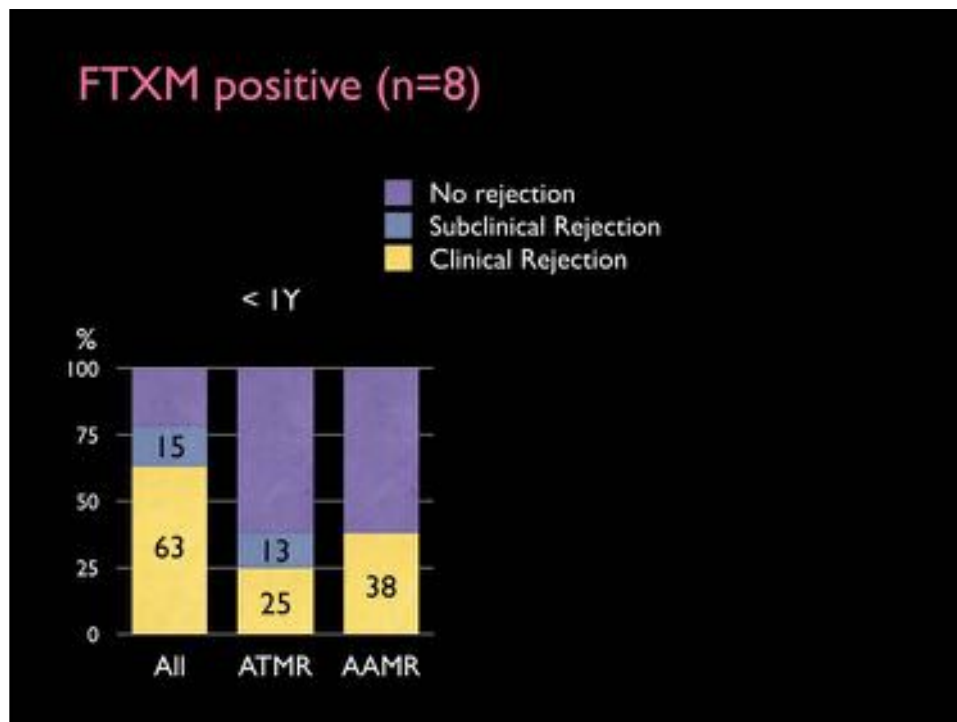
Banff BC - ATMR 1A:	mPSL (mini) pulse
Banff ATMR 1B:	mPSL pulse + DSG
Banff ATMR IIA - IIB:	mPSL + rATG

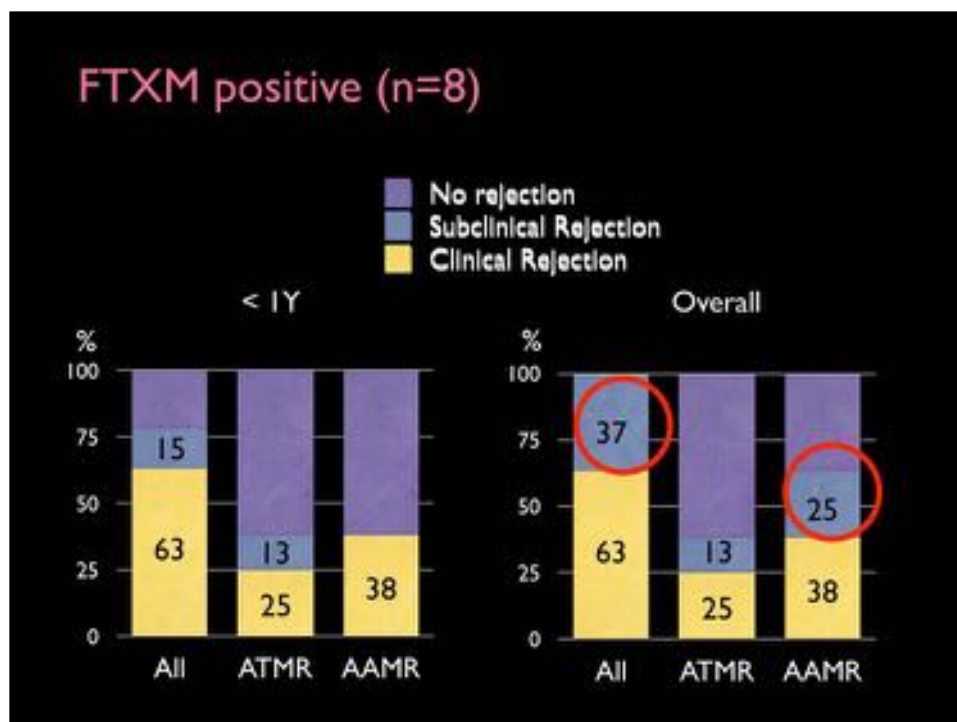
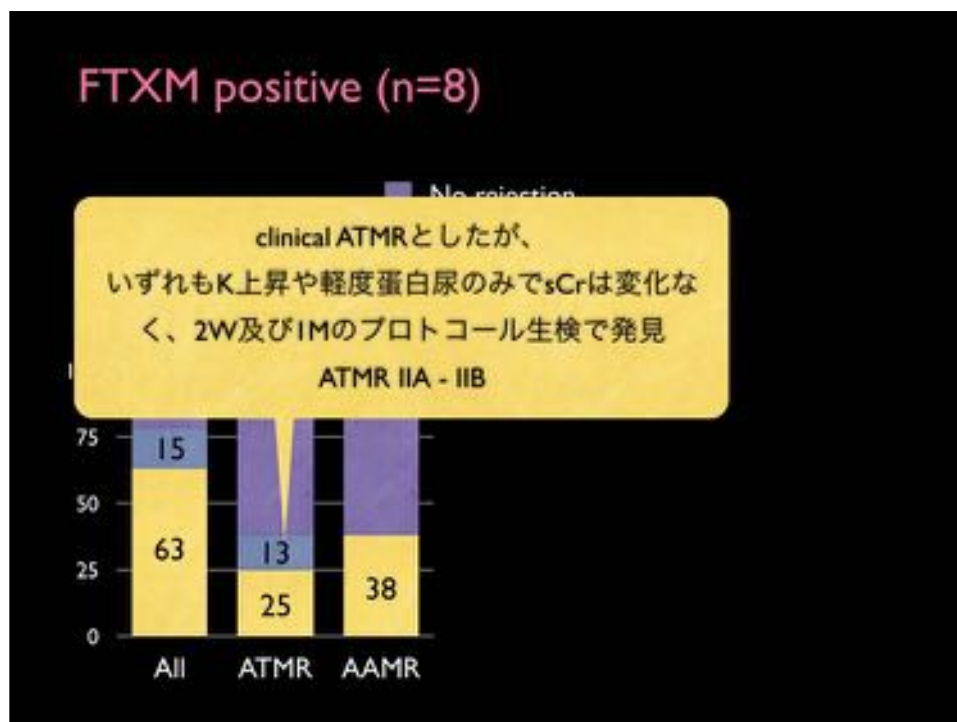
8例の1年以内のclinical ATMR

	病理	原因	Max sCr	治療	転帰/sCr
D5	IIB	?	2.51	Pulse - rATG	治癒 / 1.0
D10	IIA	?	4.48	Pulse+DSG無効 -OKT3	治癒 / 1.7
M3	IB	IS不足	1.94	Pulse+DSG	治癒 / 1.3
M4	IIB	CMV感染	1.32	Pulse+DSG	治癒 / 1.03
M4	IIB	BKVNに伴うIS減量	3.35	Pulse無効 rATG2コース	治癒 / 1.36
M4	BC	?	1.35	Pulse	治癒 / 1.0
M5	IB	?	1.48	Pulse + DSG	治癒 / 1.05
M8	IB	?	4.72	Pulse+DSG AAMR II合併し、PP	治癒 / 1.60

5例の1年以内のsubclinical ATMR

	病理	原因	Max sCr	治療	転帰/sCr
M1	IA	?	1.3	Pulse + DSG	治癒 / 1.30
M1	BC	?	1.6	none / M3でBC:Pulse +DSG / M6でBC :IS増量-HZ発症/ ATMR IB +AAMR II発症	1.5Y Graft Loss
M3	BC	Adenovirus	1.12	IS減量 - M10でATMR IB + AAMR II発症	治癒 / 1.0
M6	BC	?	1.19	miniPulse	治癒 / 1.17
M6	BC	?	1.37	miniPulse	治癒 / 1.56





Sensitized症例における rejectionに対するstrategy

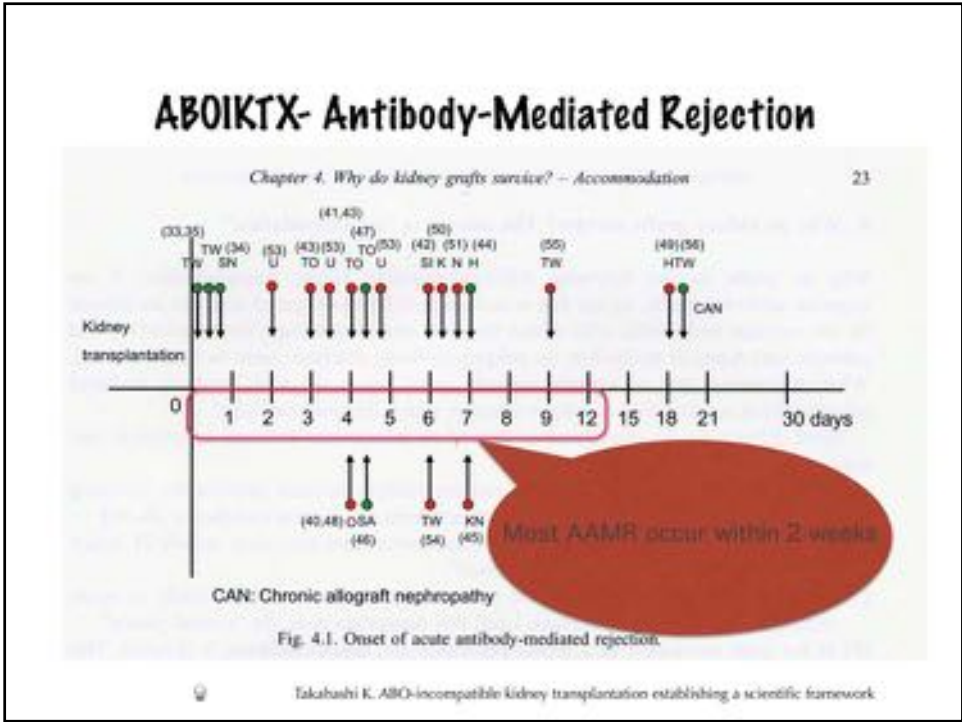
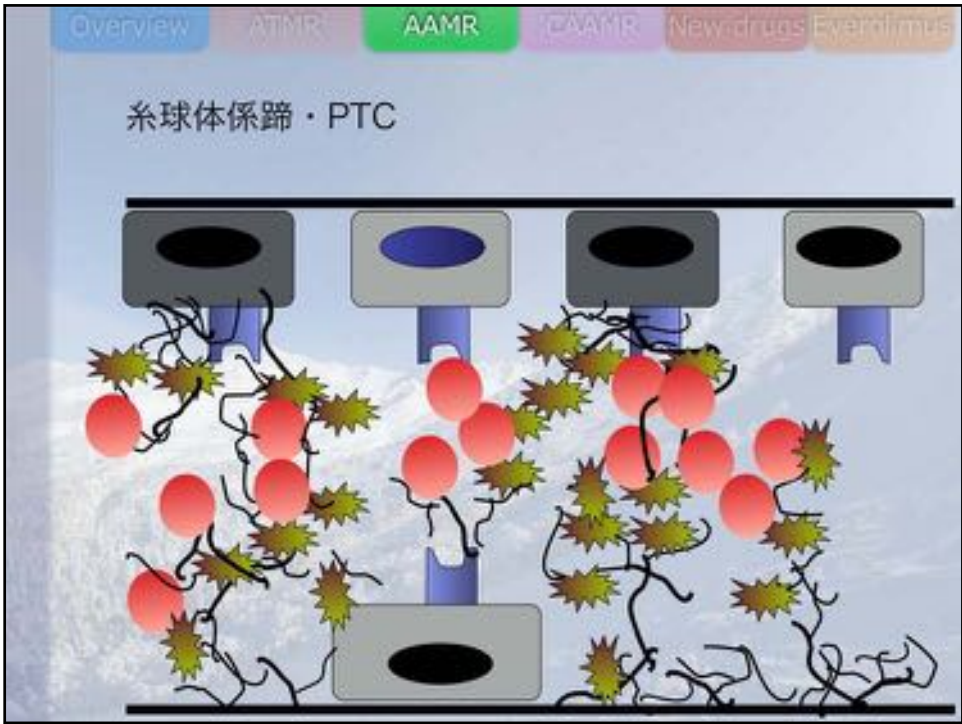
- AAMR : Pulse, PP, RIT ...
- IM以内のATMRリスクも高い：
プロトコール生検、軽微な異常を見逃さない
- 長期：ISが通常の維持量でもATMRが起きる
subclinical (C)AAMRの問題...

Overview ATMR AAMR CAAMR New drugs Everolimus

急性抗体関連型拒絶反応 (AAMR)

- ・ 補体依存性細胞障害 (CDC, complement-dependent cytotoxicity)
 - 抗体が血管内皮上のアロ抗原に結合して補体系が活性化する
 - MACが形成し、細胞障害を惹起する
 - C3a, C5a: 肥満細胞からヒスタミン遊離、血管透過性亢進、平滑筋収縮、好中球遊走
 - C3b: マクロファージ活性化
 - 好中球、マクロファージによるエラスターゼやサイトカイン放出
- ・ 抗体依存性細胞障害 (ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)
 - 好中球、マクロファージ、NK細胞による抗体のFc部分を介した細胞障害

補体系のアニメーション





移植後早期AAMRの臨床診断

- ・ 腎機能低下
- ・ TMA（血栓性微小血管症）徴候
- ・ 抗体価上昇
- ・ 腎血流低下
- ・ 発熱



移植後早期AAMRの治療

- ・ 抗体除去療法
- ・ 全血漿交換（Plasma exchange）
- 1-1.5x plasma volumeのFFPを用いる
- 一般にはFFP 40単位程度

Overview ATMR **AAMR** CAAMR New drugs Everolimus

移植後早期AAMRの治療

- ・ 抗体除去療法
- ・ 全血漿交換 (Plasma exchange)

👤 Pros

- ・ 簡便
- ・ 凝固系への影響が少ない

Overview ATMR **AAMR** CAAMR New drugs Everolimus

移植後早期AAMRの治療

- ・ 抗体除去療法
- ・ 全血漿交換 (Plasma exchange)

👤 Cons

- 👤 FFP中のクエン酸中毒: テタニー
 - 施行中のカルシウム投与または血液透析併用で低カルシウム血症を防止する。
- 👤 アレルギー反応
 - ステロイド投与、抗ヒスタミン剤投与
- 👤 補体系活性化
 - ナファモスタットなどの投与
- 👤 血液製剤を介した病原体移入

Overview ATMR **AAMR** CAAMR New drugs Everolimus

移植後早期AAMRの治療

- 抗体除去療法
- 全血漿交換 (Plasma exchange)

アフエレーシスの有害事象：当科データ

	しびれ	紅斑	悪寒	血圧低下	嘔気
PEX (n=18)	39%	67%	6%	6%	11%
DFPP (n=132)	0%	0%	0%	4%	4%
PEX with HD(n=30)	0%	24%	0%	4%	6%

Overview ATMR **AAMR** CAAMR New drugs Everolimus

移植後早期AAMRの治療

- 抗体除去療法
- 二重濾過血漿交換 (DFPP)

lgG removal rate(%)

Per BW Volume of Exchange fluid (ml/kg)

lgM removal rate(%)

Per BW Volume of Exchange fluid (ml/kg)

Exarion2A-20

Overview ATMR **AAMR** CAAMR New drugs Everolimus

移植後早期AAMRの治療

- ・ 抗体除去療法
- ・ 二重濾過血漿交換 (DFPP)

👤 Pros

- ・ 血液製剤 (FFP) を用いない
- ・ ゆえに病原体移入リスクが低い
- ・ アレルギー反応がおきにくい

Overview ATMR **AAMR** CAAMR New drugs Everolimus

移植後早期AAMRの治療

- ・ 抗体除去療法
- ・ 二重濾過血漿交換 (DFPP)

👤 Cons

- ・ 凝固因子の喪失：出血傾向
- ・ アルブミン補充を行っても低蛋白血症
- ・ 施行中の膠質浸透圧低下による低血圧
- ・ 低グロブリン血症：感染リスク増大

Overview ATMR AAMR CAAMR New drugs Everolimus

移植後早期AAMRの治療

・ 抗体産生抑制

- - 免疫抑制強化 → CNI / MPA の増量
- - ステロイドパルス → リンパ球増殖抑制
- - リツキシマブ → B細胞消去
- - (高用量) IVIG → 免疫調節
- - ボルテゾミブ → 形質細胞抑制
- - 脾摘 → B細胞、形質細胞除去

Rituximab: anti-CD20 monoclonal antibody

現在のところ保険収載されていない

- 1) Infusion reaction:
NSAID、抗ヒスタミン剤
- 2) 感染症頻度の増加の可能性
HBV+では要注意
- 3) 遅発性好中球減少症

Overview ATMR **AAMR** CAAMR New drugs Everolimus

移植後早期AAMRの治療

- 抗体産生抑制
 - 免疫抑制強化 → CNI / MPA の増量

早期のAAMRのrescueとしての効果に関するエビデンスはない

すでにB細胞が消去されている患者においてのrescue使用は更に疑問はある

Overview ATMR **AAMR** CAAMR New drugs Everolimus

移植後早期AAMRの治療

- 抗体産生抑制
 - 免疫抑制強化 → CNI / MPA の増量

IVIg

抗イディオタイプ作用やBcのFcRを介した抑制
補体依存障害やIL-1産生抑制などの抗炎症作用
マクロファージFcRによるADCCの抑制

高用量の場合、高コスト
保険収載なし

ボルテゾミブ

形質細胞腫 — 抗がん剤 プロテアソーム阻害剤

様々な炎症性物質の転写因子であるNF- κ Bの活性化（リン酸化されたI κ Bの分解）
IFN- γ で誘導される免疫プロテアソーム：HLA classIIに提示に都合良いペプチド産生
細胞周期の維持（サイクリンの分解）
HIF-1 α の分解

正常な 形質細胞など も抑制

Overview ATMR AAMR CAAMR New drugs Everolimus

- Proteasome inhibitor
- Depletes plasma cells in vitro and in vivo
- Inhibits antibody production in vitro and in vivo
- Reverses AAMR a/w DSA reduction/elimination

Initial reports

Reversal of ATMR (+AAMR) in 6 cases a/w DSA reduction
Everly MJ et al, Transplantation 2008

In vitro & in vivo effects on mature plasma cells
Perry DK et al, AJT 2009

Overview ATMR **AAMR** CAAMR New drugs Everolimus

Recent reports

Primary therapy for AAMR: rapid reversal of AAMR and elimination of DSA
Walsh RC et al, Transplantation 2010

Comparison of bortezomib vs rituximab in AAMR treatment:
(all received plasmapheresis x 6 & IVIG 30g)

	Bor	Rit
graft survival @ 18m	60%	11%
sCr @ 9m	2.5	5.1

Waiser J et al, NDT 2011

Overview ATMR **AAMR** CAAMR New drugs Everolimus

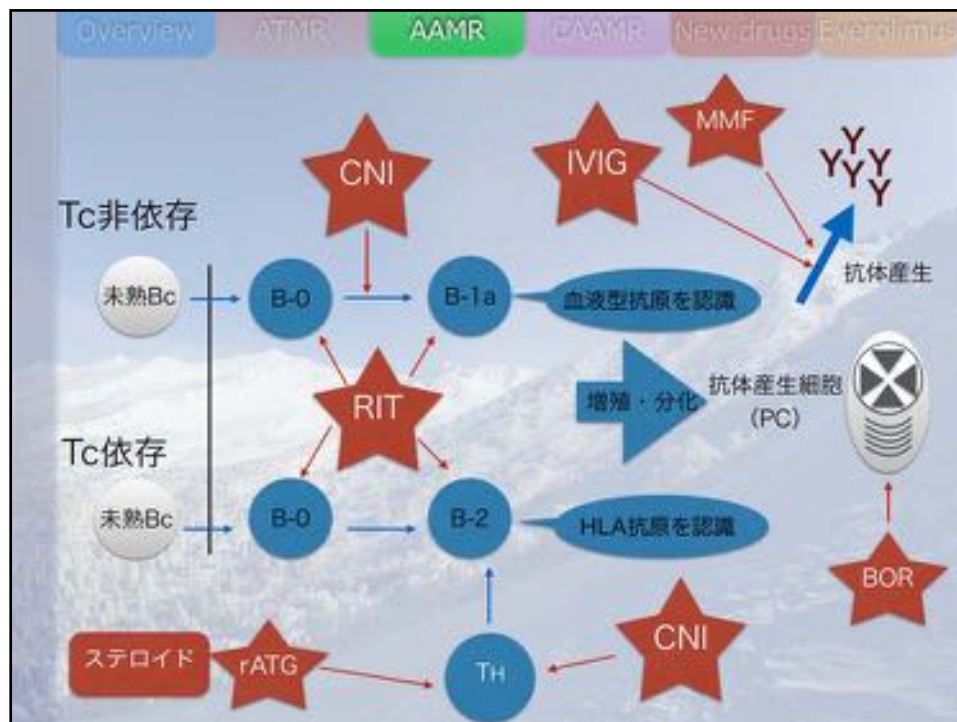
Rescueとしての脾摘

体内で最も大きなリンパ組織である脾臓を切除することで、抗体産生細胞を除去することが目的。

Case reportsは散見されるがまとまったstudyはない。

Locke JE et al. Am J Transplant. 2007;7:842.

Kaplan B et al. Transplantation. 2007;83:99.



移植後早期AAMRの治療

・ 障害因子からの防御

- - ステロイドパルス → 炎症制御
- - 抗凝固療法 → TMA制御
- - エクリズマブ → 補体カスケード制御
- - IVIG → 抗idiotype作用, ADCC抑制

Overview ATMR **AAMR** CAAMR New drugs Everolimus

移植後早期AAMRの治療

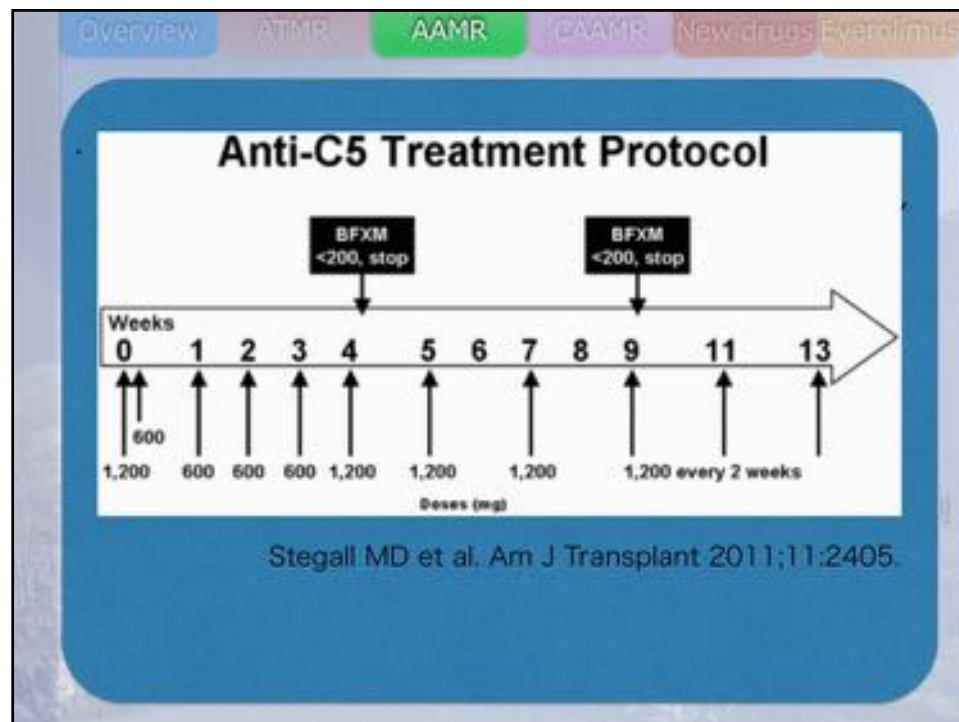
- ・ 障害因子からの防御
 - - ステロイドパルス → 炎症制御
 - - 抗凝固療法 → TMA制御

local DICともいえるTMAがAAMRの病態であるため、理論上は抗凝固療法は有用な治療と思われるがエビデンスはない。術後早期の出血リスクを考慮する必要がある。

Overview ATMR **AAMR** CAAMR New drugs Everolimus

- ・ anti-C5 mAb
- ・ MAC(membrane attack complex)の形成を阻害
- ・ PNH(発作性夜間血色素尿症) の治療薬
- ・ acute AMR rescueのfirst case report

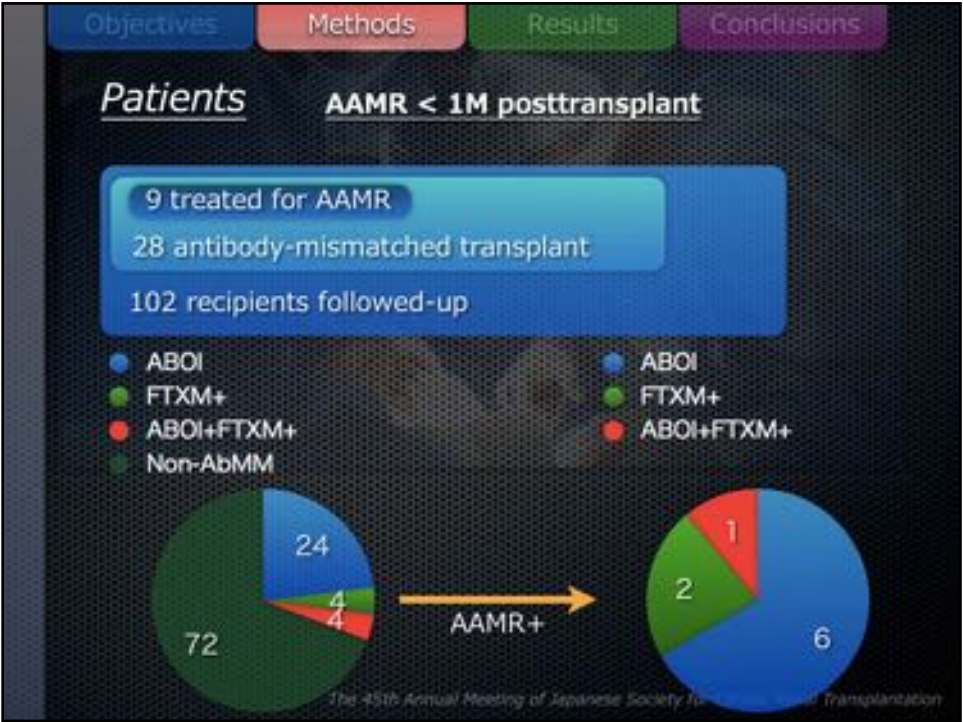
Locke JE et al. Am J Transplant 2009;9:231.

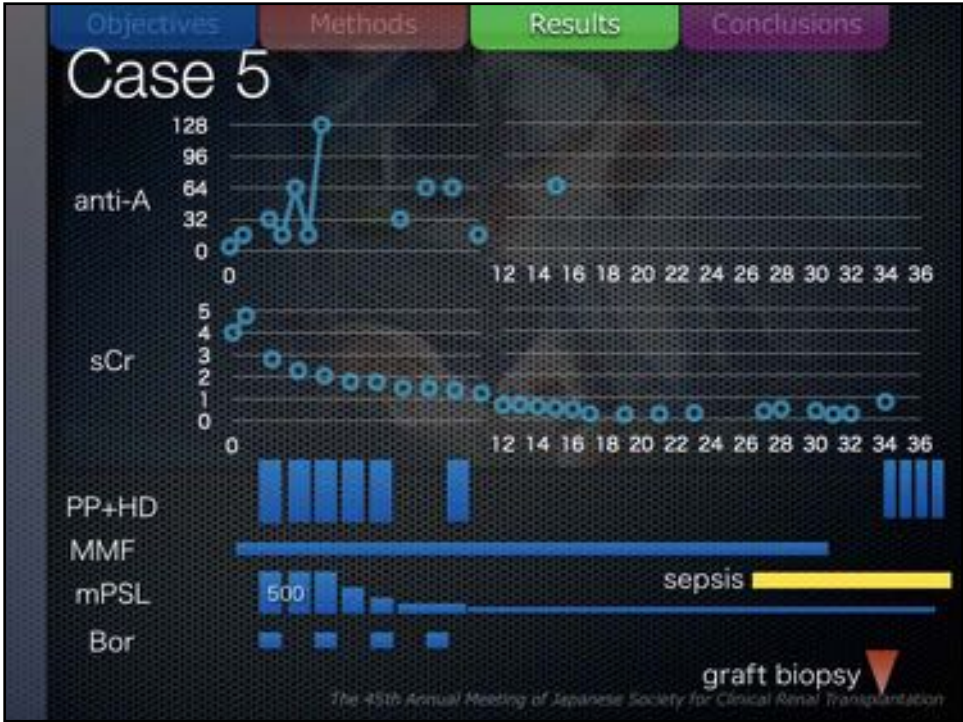
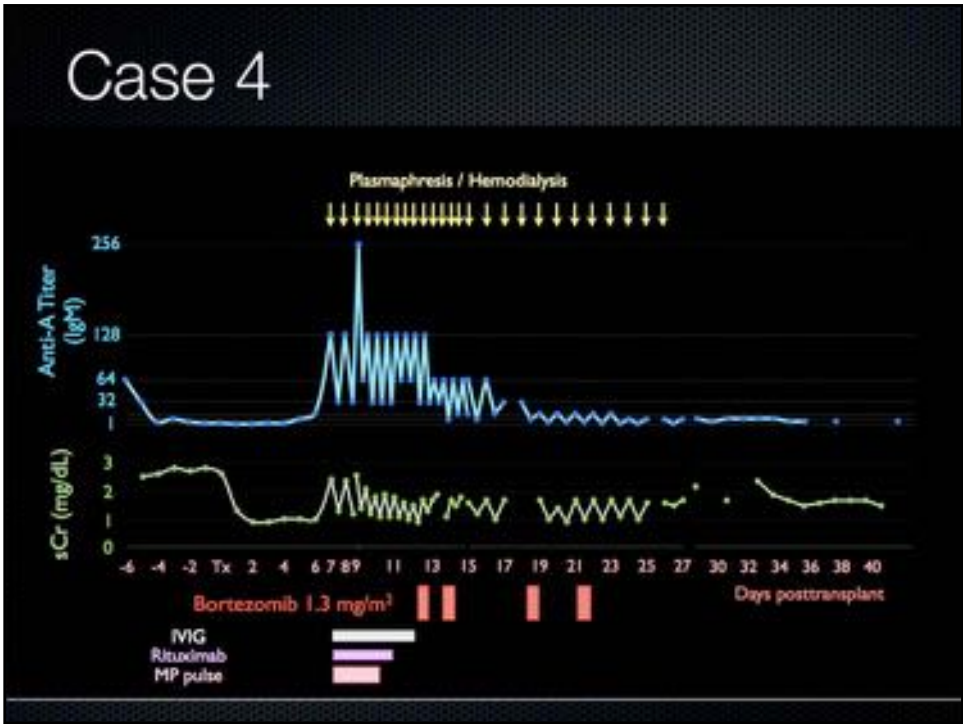


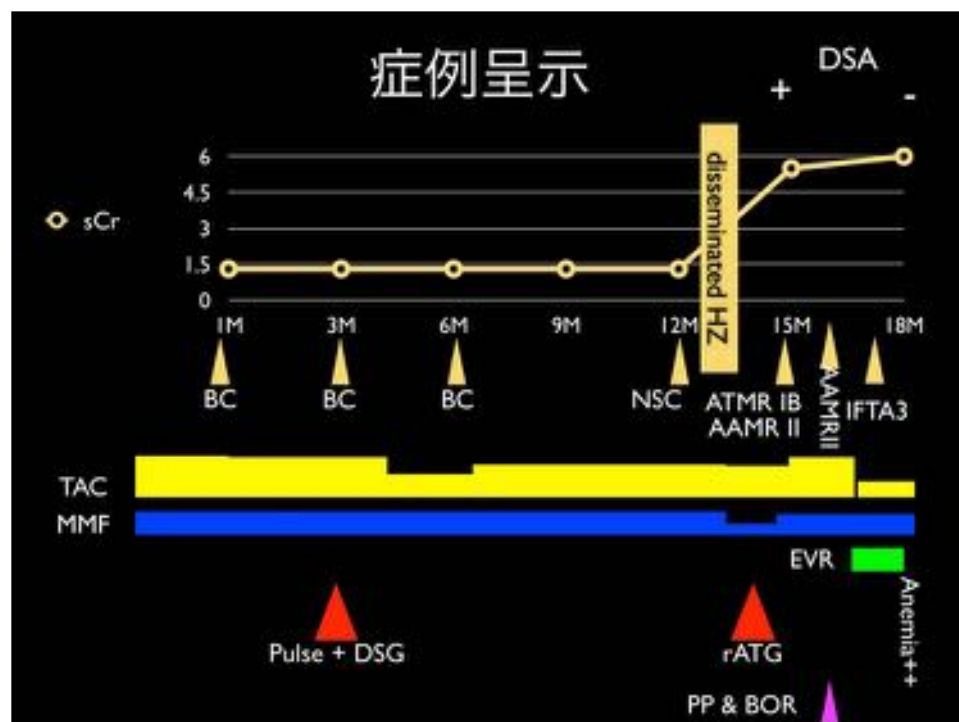
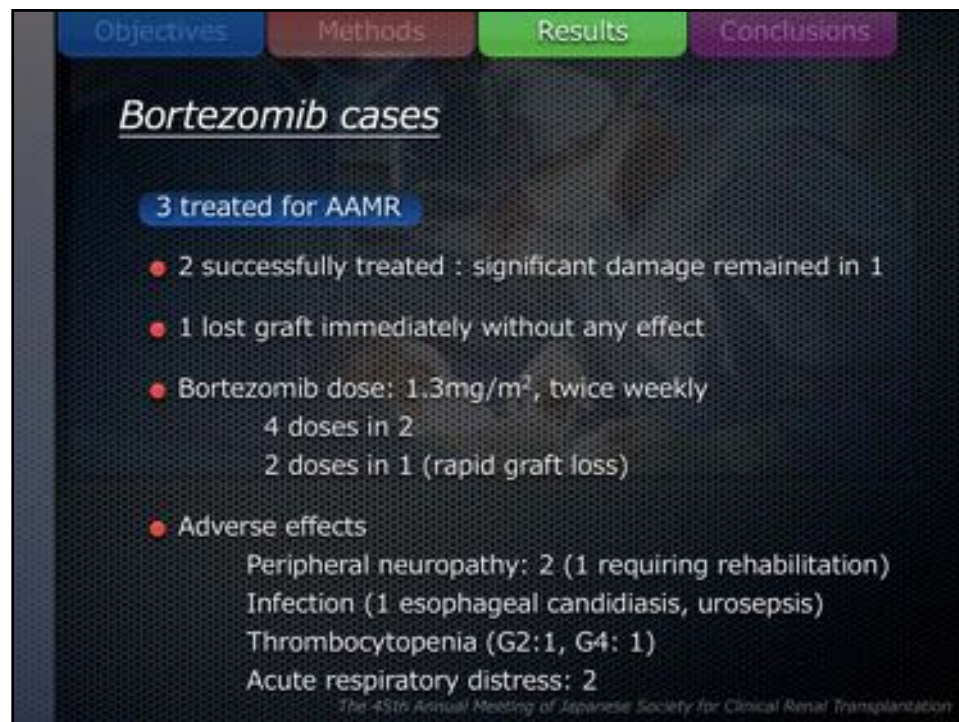
Overview ATMR **AAMR** CAAMR New drugs Everolimus

- 既存（保険収載内）のAAMR治療の限界
 - 爆発的抗体産生には対処しきれない
 - 近年有効性が確認されている薬剤の多くは保険適応外
 - 術後血漿交換の回数も保険上2回に限定されている
 - アロ抗原（HLA）の場合、脱感作しきれない
 - 一時的に抗体を消去しても免疫学的記憶が消去できないことが多く、いずれ抗体が再増加する
 - 脱感作に抵抗して起きたアロ抗原に対するAAMRは、急激な腎機能悪化を逃れても、しばしばCAAMRに移行する。

逆にAB抗体はaccomodationに至るまで急激な腎障害を防止すればよい







Overview AAMR CAAMR New drugs Everolimus

慢性抗体関連型拒絶反応（CAAMR）

- ・ 抗体と抗体を介した補体や細胞障害
- ・ 微弱・緩慢な抗体産生により生じる

障害が強ければ

- ・ 比較的急な腎機能障害として認知される = AAMR

障害が弱ければ

- ・ 臨床的な腎機能障害は短期的には認知しがたい
- ・ 微小血管炎を伴う組織学的変化として捉えられる

障害が非常に弱ければ

- ・ 臨床的な腎機能障害は長期に障害が集積しないと認知されない
- ・ 組織学的には障害の終末像しか捉えられない

AMR : AAMR or CAAMR

CTG	糸球体炎	ptc炎	DSA	腎機能障害	病理診断
	+	+	+	急激	AAMR
	+	+	+/-	緩徐 / なし	AAMR s/o
+	+	+	+/-	緩徐 / なし	CAAMR ?
+			+	緩徐 / なし	CAAMR

OVERVIEW ATMR CAAMR New drugs Everolimus

CAAMRの治療

- ・ エビデンスのある有効な治療は なし
- ・ 移植前RITの投与がde novo DSA, CAAMR発症を予防する
Ishida H et al. Transpl Int. 2014;
- ・ 移植前RITや脾摘はde novo DSAを予防しない
Ashimine S et al. Transpl Int. 2014;85:425.

- ・ 当科におけるrATGによる治療経路

Day	1	7							
rATG	1.5mg/kg								
mPSL	125mg		40	32	24	16	8	6	4
			もとの量						

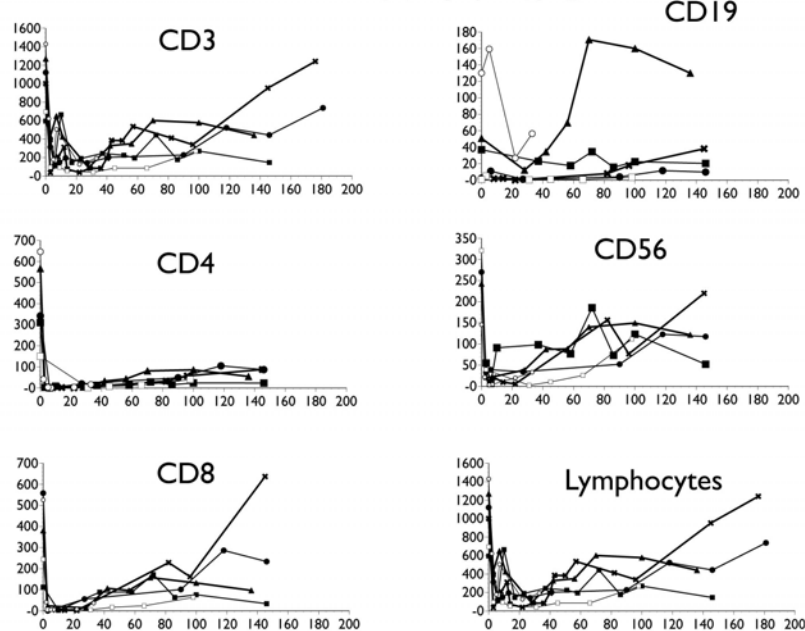
5% glucose 250mlに溶解
末梢静脈よりdiv / 6h
メイン：電解質液 2000ml / 24h

症例の背景

	age/sex	preTx DSA	time of Bx	Bx findings	DSA at Bx	Diag	preceding tx
1	56M	nonDSA ABOI	6M	g2 cgl c4d3	class w+	Subclinical AAMR	mPSL pulse x 2 (glomerulosis)
2	64F	++ ABOI	3M	g2 ptc2 c4d3	-	Subclinical AAMR, susp	impairment under heavy IS
3	62M	-	1Y1M	g1 ptc2 c4d1	DQ +	Subclinical AAMR	Pulse+DSG+RIT (AAMR+ATIR, ISH)
4	31F	++ ABOI	2Y3M	g2 cg2 aah1 c4d0	class w+	Subclinical CAAMR	intensified maintenance IS
5	50F	+++	5Y	g2 ptc2 c4d0 cg3	-	Subclinical CAAMR, susp	Pulse+DSG+RIT
6	38F	+++	6Y	g1 ptc1 cg3 c4d0 (c4d0@gmb+)	class w+	CAAMR	RIT
7	37M	-	17Y	g1 cg2 c4d0 aah3	DQ+	CAAMR	none
8	37M	+	3.5Y	g0 ptc2 ptcbm1 cg0 c4d3	DQ+	AAMR	DSG

de novo DSA

リンパ球分画の推移



治療結果

	Bx findings	DSA at Bx	Evaluation Bx	pre-sCr, uP	post-sCr, uP	長期アウトカム
1	g2 cg1 c4d3	class1 w+	g0 cg0 c4d3	1.04, 0.35	1.03, 0.12	治療後1.5年でg1,蛋白尿再発
2	g2 ptc2 c4d3	-	g0 ptc0 c4d1	1.02, 0.03	0.91, 0.04	治療後1年9ヶ月安定
3	g1 ptc2 c4d1	DQ+	g0 ptc0 c4d0	0.98, 0.02	0.94, 0.03	治療後1年ptc1だが、治療後1年7ヶ月安定
4	g2 cg2 aah1 c4d0	class1 w+	g0 cg0 c4d0 aah1	1.03, 0.04	0.88, 0.07	治療後7ヶ月でg1のみ。1年5ヶ月安定。
5	g2 ptc2 c4d0 cg3	-	g0 ptc0 c4d0 cg3	1.35, 0.17	1.37, 0.08	治療後6ヶ月g1のみ。1年6ヶ月安定。
6	g1 ptc1 cg3 c4d0 (c4d@gmb+)	class1 w+	g0 ptc0 c4d0 cg3	1.48, 1.84	1.20, 0.11	
7	g1 cg2 c4d0 aah3	DQ+	g2 cg0 c4d0	2.17, 0.35	2.01, 0.60	治療後1年sCrは安定、尿蛋白増加傾向
8	g0 ptc2 ptcbml cg0 c4d3	DQ+	g0 ptc0 cg0 c4d0	1.57, 1.05	1.34, 0.43	

de novo DSA

結果：有害事象

	time of Bx	preceding tx	Infection	VGCV	Phlebitis	Non-lymphocyte Hematological	BS mess	Fever	BW change	他
1	6M	mPSL pulse x 2 (glomerulitis)	CMV Ag =21/50000 Day 17	none	++	-	+	Day1-2 Low	2-3%	
2	3M	Preconditioning including RIT	CMV Ag =243/50000 Day 8 BKV-viremia 900 C/ml	day10	Day1 only	TP Grade 1	-	Day1-2 Low	2-3%	
3	1Y1M	Pulse+DSG+RIT (AAH3+ATM3)	CMV Ag =25/50000 Day 9	day 12	+	-	-	Day1-2 Low	2-3%	
4	2Y3M	none	CMV Ag=157/50000 Day 28	day28	-	-	-	Day1-2 Low	2-3%	
5	5Y	Pulse+DSG+RIT	CMV Ag =66/50000 Day 9	day 14	-	-	+	Day1 High	2-3%	
6	6Y	RIT	CMV Ag =4/50000 Day10	day 0	-	mild TP	-	-	8%	
7	17Y	none	-	day 0	-	-	-	-	3%	幻覚妄想状態
8	3.5Y	DSG	-	day 0	+	mild TP, 2M G4 NP with GMP1	-	Day1-2 high	6%	尋常疹

TP: thrombocytopenia
NP: neutropenia

CAAMRに対するrATG治療のまとめ

- 全例でmicrovascular inflammationが改善した。
- CTGのあった3例中2例でCTGが改善した。
- DSAは消失しない。（RIT、Boiが必要かも知れない。）
- 末梢からの輸液方法に工夫が必要である。
- 有害事象は想定内だが、CMV予防はすべきと思われた。
- 悪寒・戦慄・水貯留といったサイトカイン放出症候群が比較的軽微であり使用しやすい。

Overview

ATMR

AMR

CAAMR

New drugs

Everolimus

エベロリムスの免疫抑制用法における位置づけ

Everolimus

- ・ mTORi (mammalian target of rapamycin inhibitor)
- ・ mTORを阻害することによりリンパ球の活性化、増殖を抑制
- ・ 抗腫瘍薬としても臨床使用されている
 - 腎細胞癌
 - 結節性硬化症
 - 神経内分泌腫瘍

Overview ATMP AAMR CAAMR New drugs **Everolimus**

エベロリムスの免疫抑制用法における位置づけ

利点

- ・ CNIのようなtubulotoxicityやarteriolopathyがない
- ・ 抗腫瘍効果が期待できる
- ・ ウイルス感染症の頻度が少ない
- ・ 増殖抑制：動脈硬化進展予防になるかもしれない

欠点

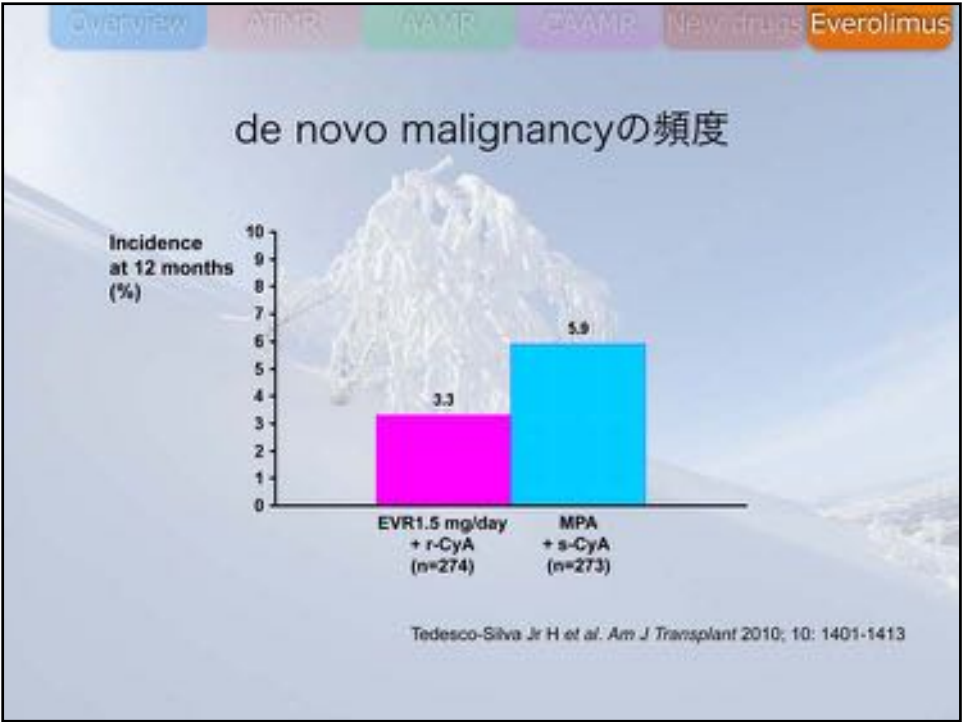
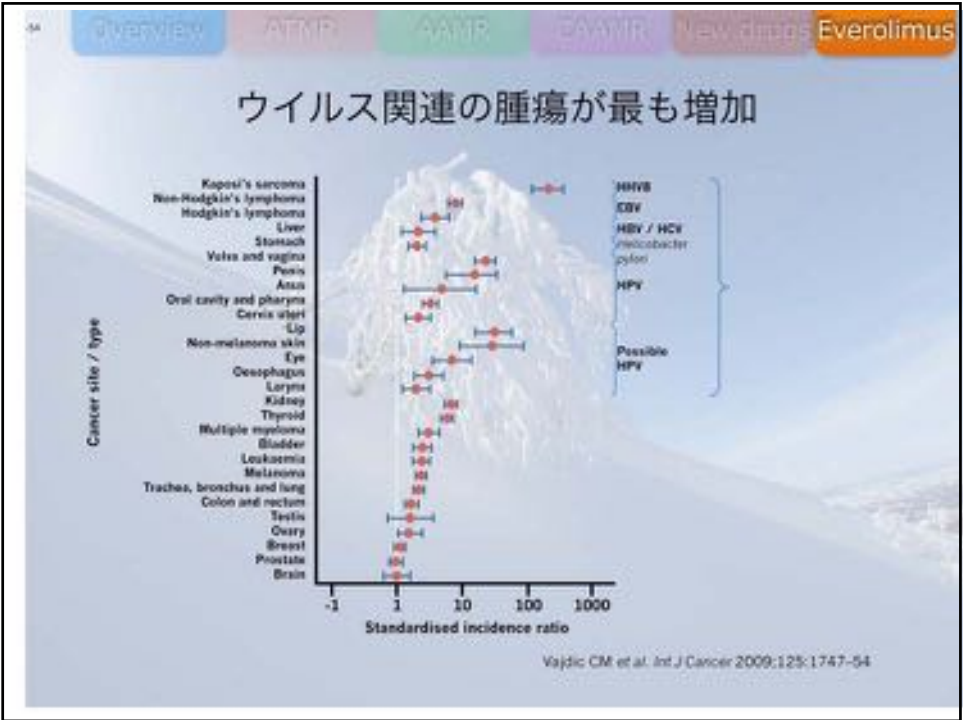
- ・ 蛋白尿（podocyte障害）
- ・ 口内炎、浮腫などの副作用
- ・ 高脂血症

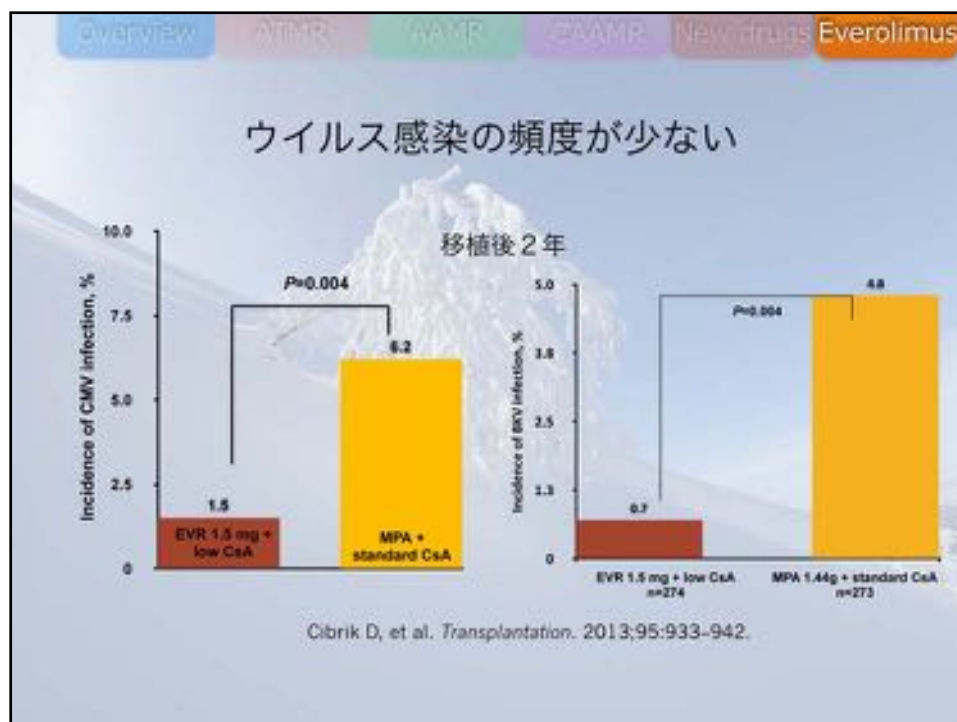
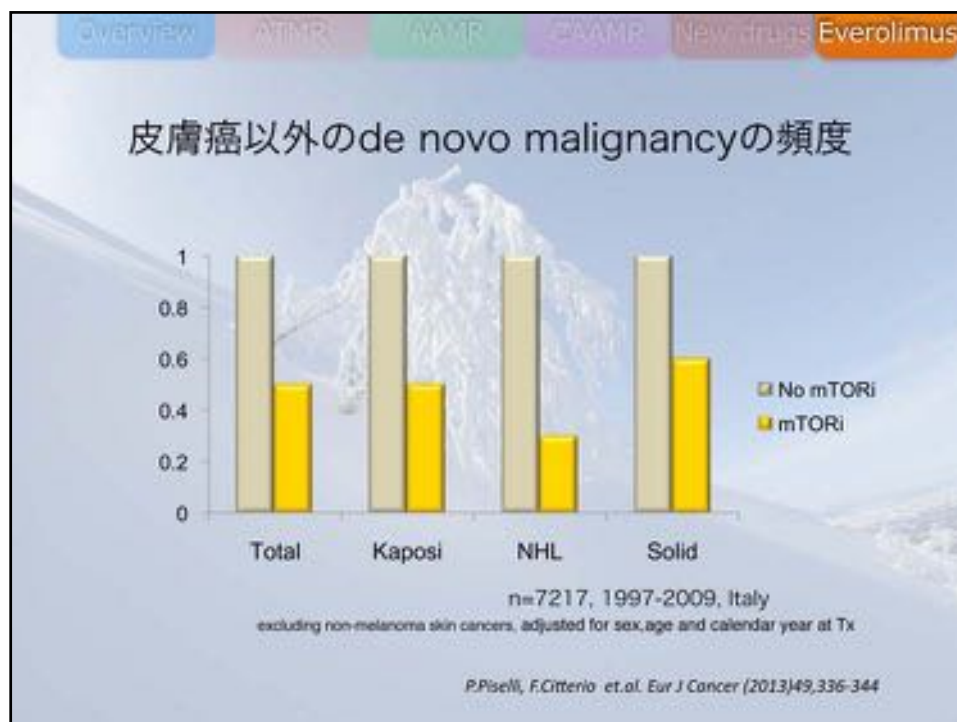
Overview ATMP AAMR CAAMR New drugs **Everolimus**

エベロリムスの免疫抑制用法における位置づけ

有名なRCT

	Low CyA		Standard CyA
	EVR 3-8ng/ml	EVR 6-12ng/ml	MPA 1.44g
A2309 study			
24m eGFR (ml/min)	54.0	54.5	51.4
BPAP (%)	32.9	26.9	27.4
Transplantation 2013; 95, 933.			
	CyA to EVR		on CyA
ZEUS study			
36m eGFR (ml/min)	55.3		46.4
BPAP (%)	13.0		4.8
Am J Transplant 2012; 12, 1528.			





OVERVIEW ATMR AAMP CAAMP New drugs Everolimus

蛋白尿は有意に増加する

	mean uP/Cr	subnephrotic	nephrotic
Low EVR	0.39	23.8%	1.8%
High EVR	0.42	25.8%	2.5%
MPA	0.18	10.3%	0%

Am J Transplant. 2010;10:1401.

OVERVIEW ATMR AAMP CAAMP New drugs Everolimus

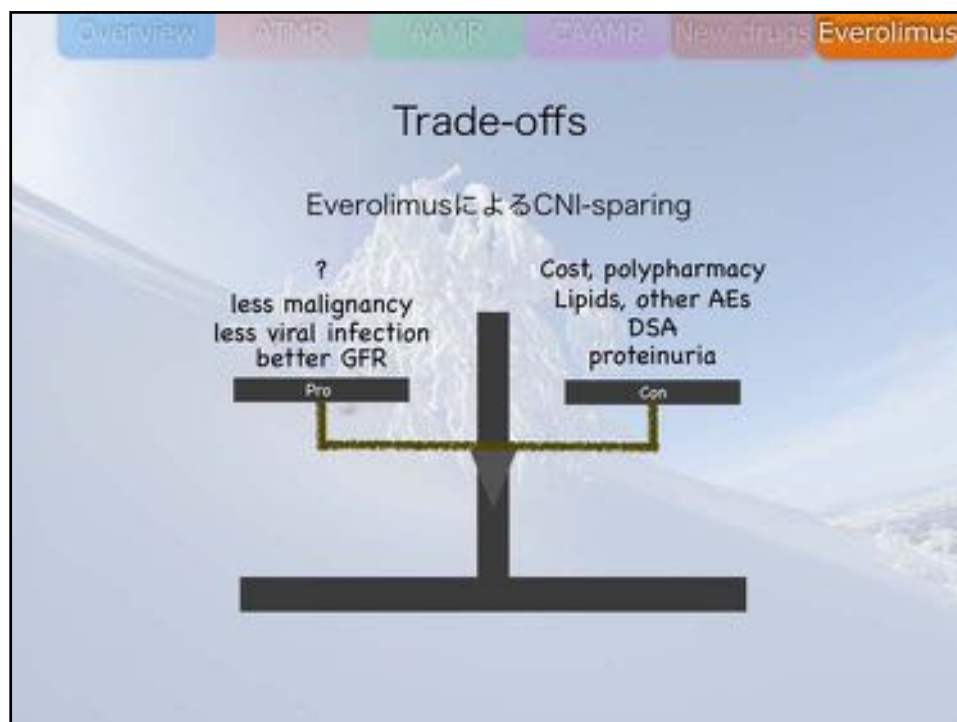
有害事象：プロトコール脱落がEVRで多い

	中止	overall AEs	seious AEs
Low EVR	28.5%	99.3%	64.2%
High EVR	30.6%	99.3%	69.4%
MPA	20.5%	98.9%	61.5%

Everolimusに特徴的な有害事象


	白血球減少	acne	口内炎	NODAT	創治癒遅延	貧血
Low EVR	2.9%	11.7%	6.9%	10.2%	2.2%	27.7%
High EVR	2.5%	15.1%	8.3%	14.4%	4.3%	32.4%
MPA	12.1%	9.2%	3.3%	7.3%	1.5%	24.9%

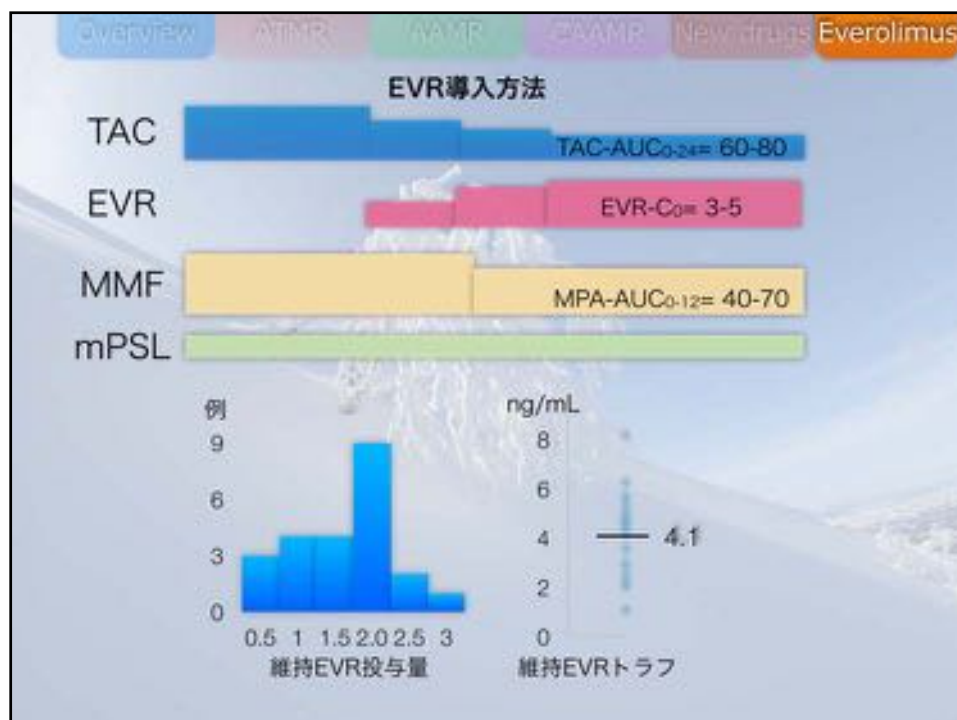
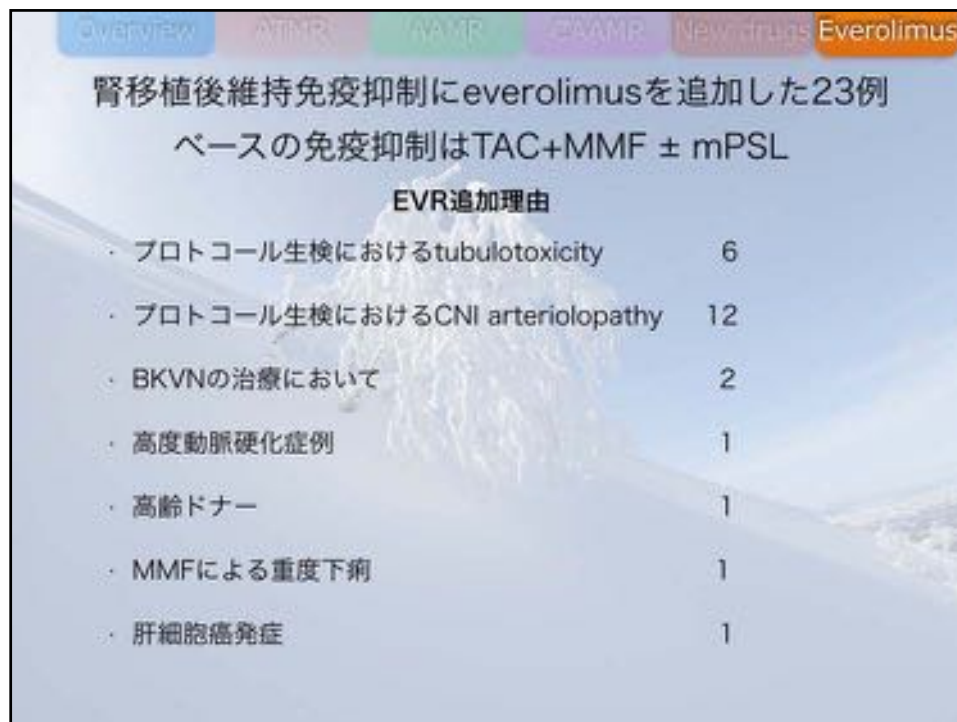
Am J Transplant. 2010;10:1401.

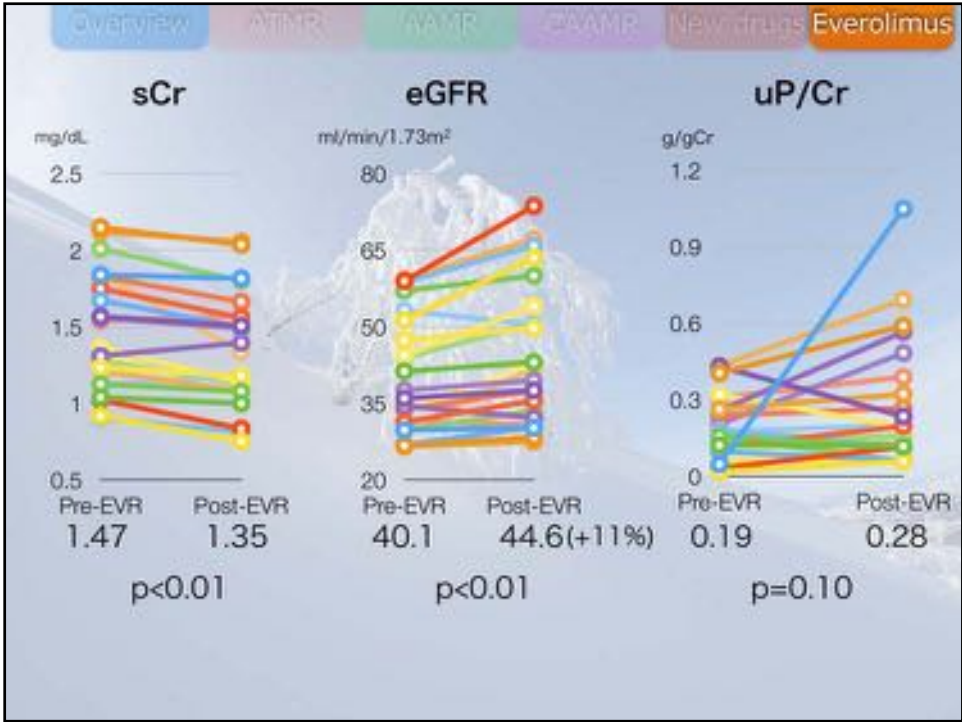
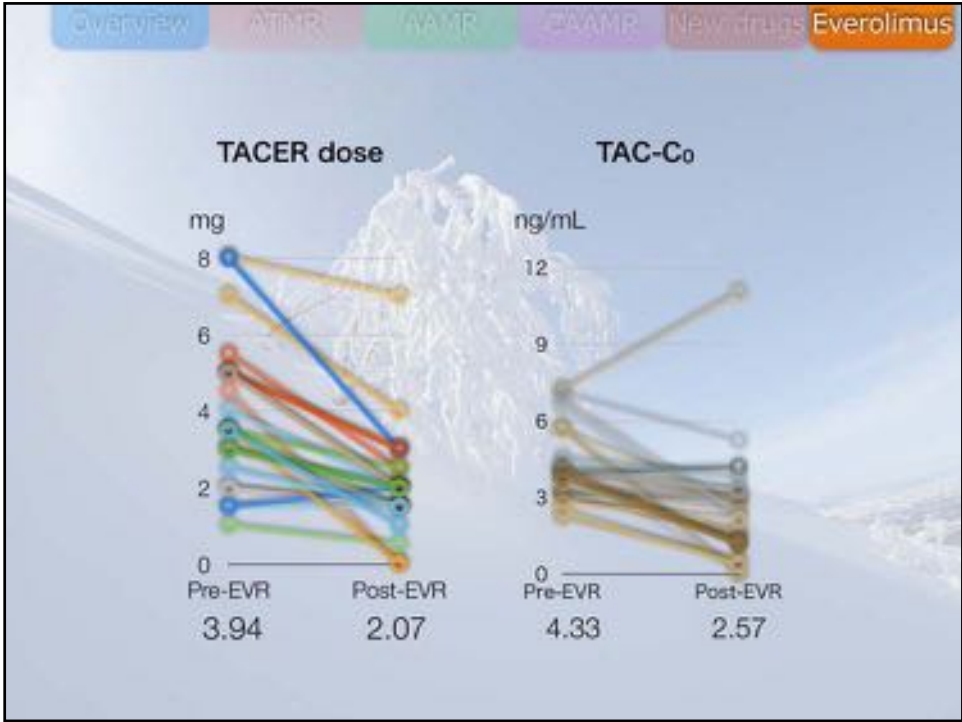


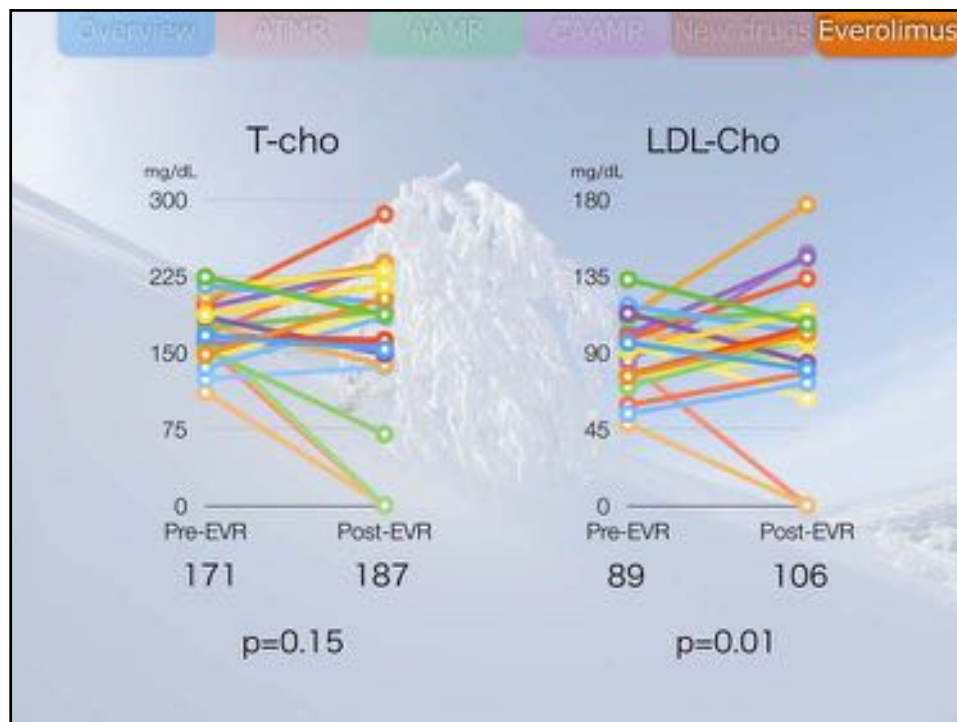
Everolimus addition on TAC/MMF-based
maintenance immunosuppression

当科での経験









Overview | **ATMR** | **AAMR** | **CAAMR** | **New drugs** | **Everolimus**

EVR add-onの効果

Condition	Pathological Findings (病理所見)	Clinical Findings (臨床所見)
BKVN治療	BKVN 治療 (ATMR続発あり)	
重度虚血性心疾患	心血管イベントなし	
高齢ドナー	移植腎機能安定	
CNI tubulotoxicity	消失 3 EVR中止 1 未評価 2	GFR改善 4 GFR安定 2
CNI arteriopathy	不変 5 未評価 7	GFR 改善 (10/12)

Overview			
ATMR			
AAMR			
CAAMR			
New drugs			
Everolimus			
有害事象		頻度	結果
口内炎	grade 1 n=6	57%	EVR減量 5/13
	grade 2 n=5		
	grade 3 n=2		
紅斑		9%	EVR 減量 1/2
浮腫		30%	EVR 減量 3/7
肝酵素上昇		4%	EVR中止後改善
ATMR		9%	改善
発作性心室細動		4%	一時的にEVR中止
呼吸困難、倦怠感		4%	EVR中止
組織学的変化を伴う蛋白尿		4%	EVR中止
コレステロール上昇		22%	スタチン投与・増量

Overview			
ATMR			
AAMR			
CAAMR			
New drugs			
Everolimus			
<ul style="list-style-type: none"> Favorable data: <ol style="list-style-type: none"> GFR改善 tubulotoxicity治癒 Unfavorable ? data <ol style="list-style-type: none"> LDL上昇: 管理可能 MMF併用により過去の報告より高い口内炎 TMAを伴った蛋白尿症例 Controversial <ol style="list-style-type: none"> CNI arteriopathyの改善・安定 			

