

日本臨床腎移植学会 腎移植認定医第18回集中教育セミナー

合併症があるときの免疫抑制療法

はらだ腎泌尿器クリニック 院長
市立札幌病院 腎臓移植外科
原田 浩

2020. 2. 20 東京

日本臨床腎移植学会
腎移植認定医第18回集中教育セミナー

C01

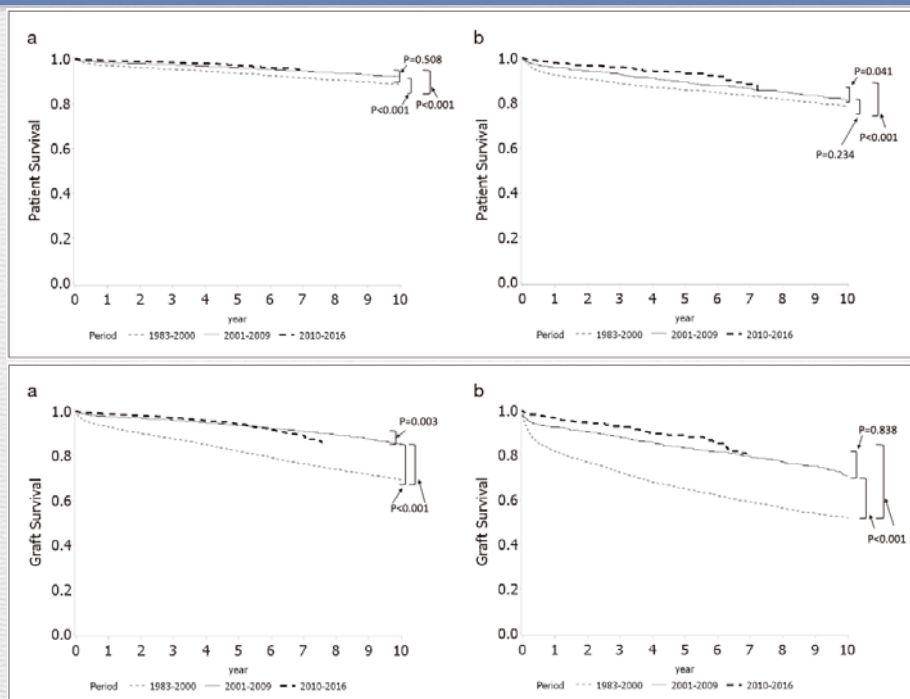
原田 浩



C01はありません

わが国の腎移植成績

日本臨床腎移植学会・腎移植臨床登録集計報告（2018）



移植年代別生存率

a: 生体腎, b: 献腎

移植年代別生着率

a: 生体腎, b: 献腎

成績向上の理由

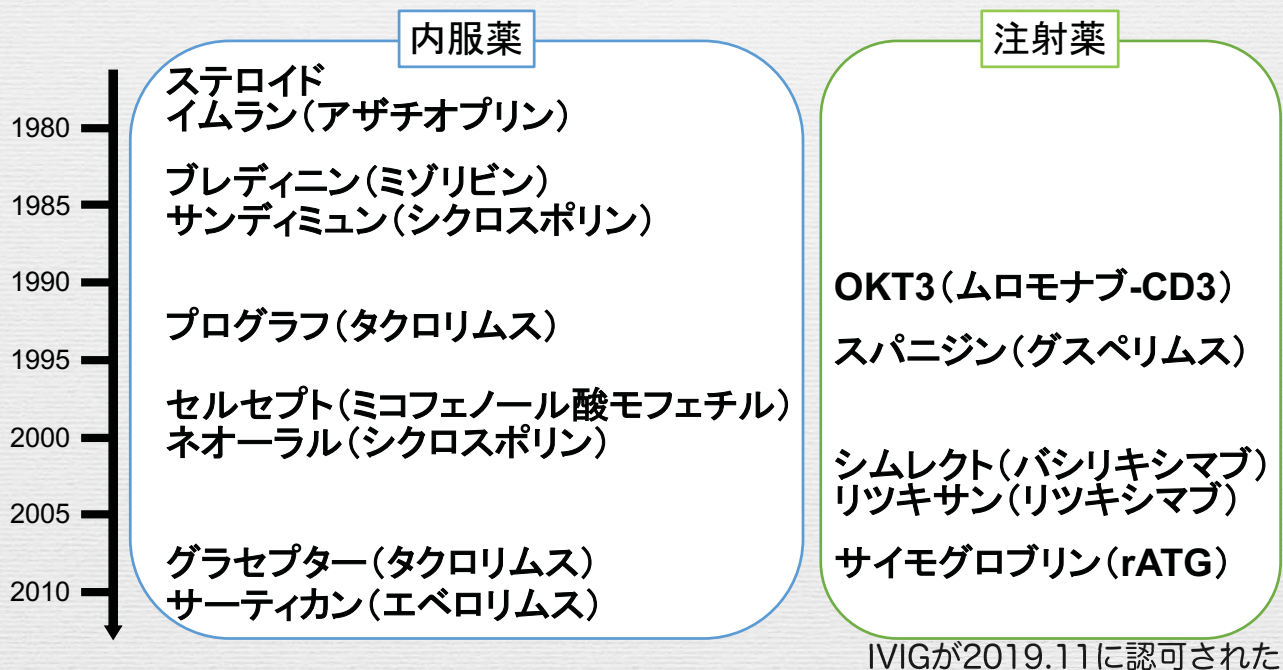
I. 新規免疫抑制薬の開発

II. 移植医療技術の進歩（手術・検査など）

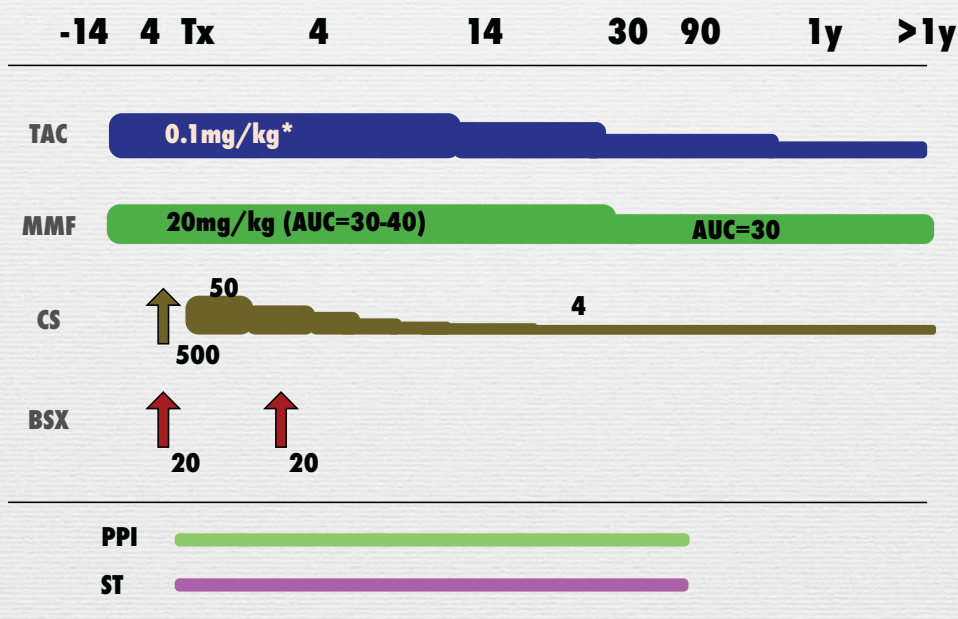
III. 移植免疫の理解

IV. きめ細やかな移植後の管理

わが国の免疫抑制薬の歴史

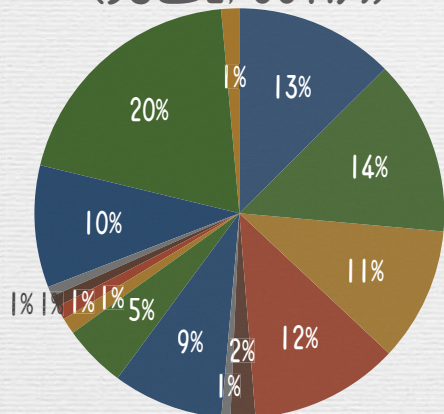


おそらくJPN Std



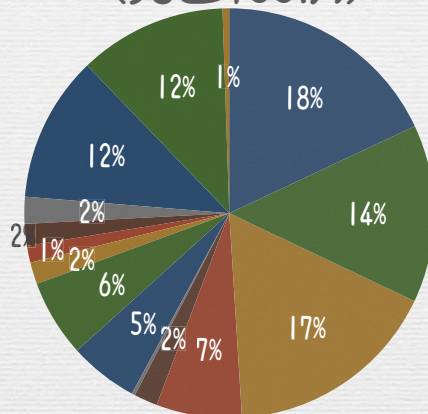
移植時期別レシピエント死因

1983-2000
(死亡2,661例)



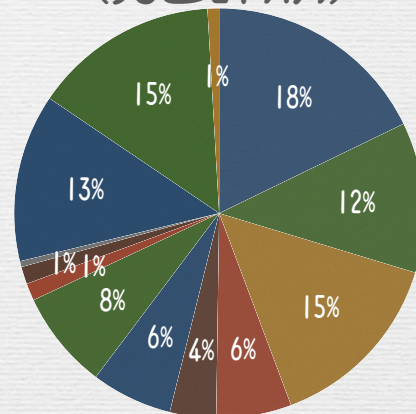
● 感染症
● その他循環器疾患
● 血液・造血器疾患
● その他

2001-2009
(死亡755例)



● 心疾患
● その他中枢神経系疾患
● 自殺
● 不明

2010-2016
(死亡219例)

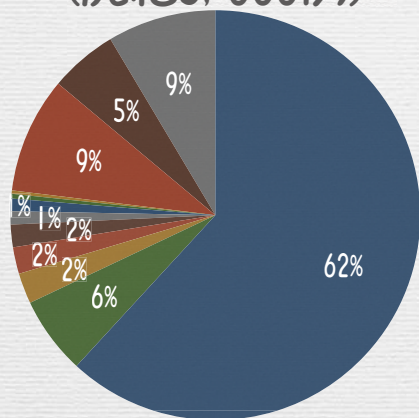


● 悪性新生物
● 消化器疾患
● 事故
● 未入力
● 脳血管障害
● 呼吸器疾患
● 腎・泌尿器疾患

日本臨床腎移植学会・腎移植臨床登録集計報告 (2018)

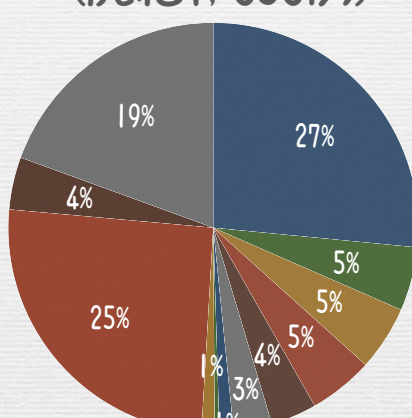
移植時期別移植腎廃絶原因

1983-2000
(廃絶5,666例)



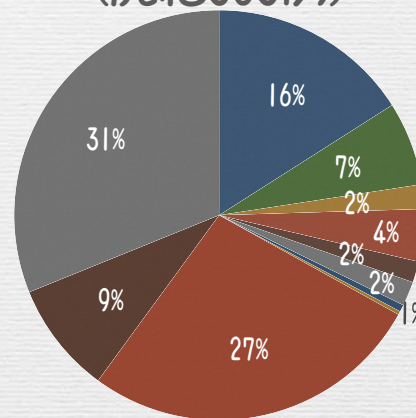
● 慢性拒絶反応
● AR+感染症、MOF
● 技術的問題

2001-2009
(廃絶1,353例)



● 急性拒絶反応
● 患者によるIS中止
● 原疾患再発
● 医学的理由によるIS中止
● 不明

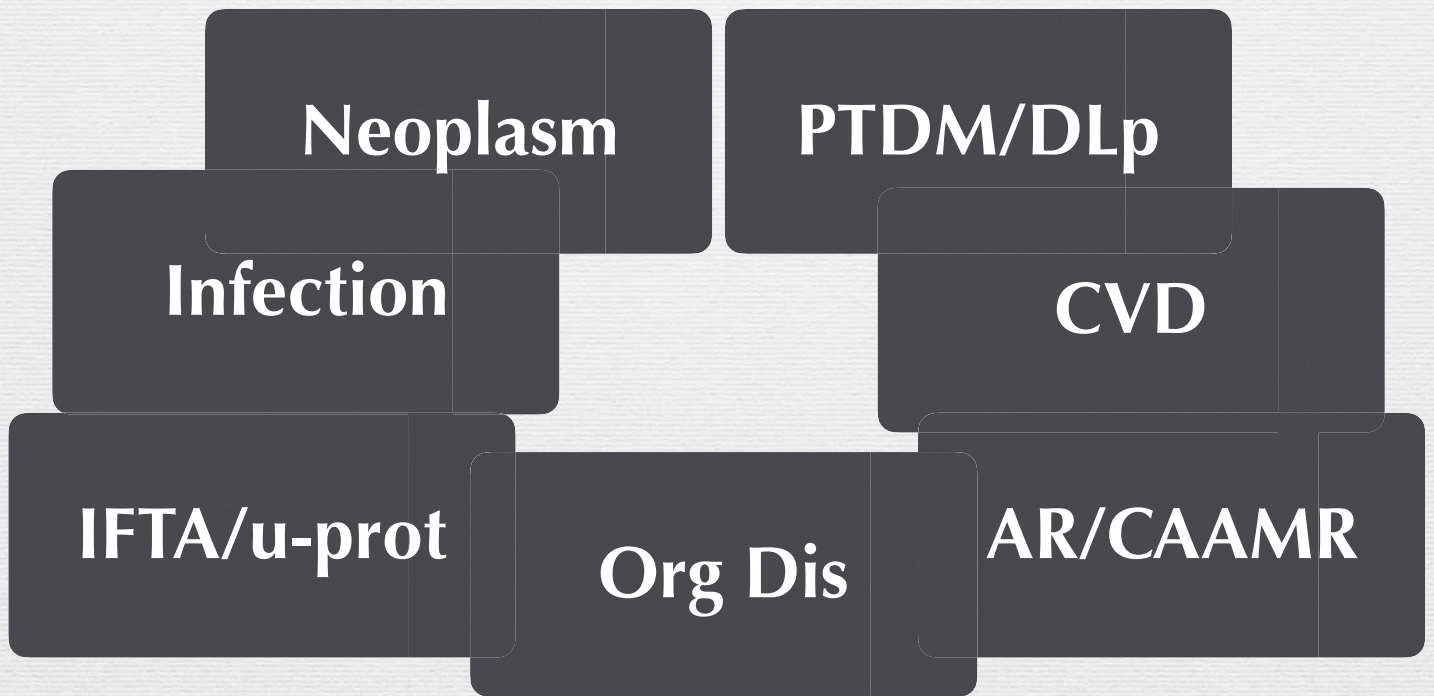
2010-2016
(廃絶363例)



● PNF
● 薬剤性腎障害
● 未入力

日本臨床腎移植学会・腎移植臨床登録集計報告 (2018)

何をケアして行けば良いか



本日のTalk

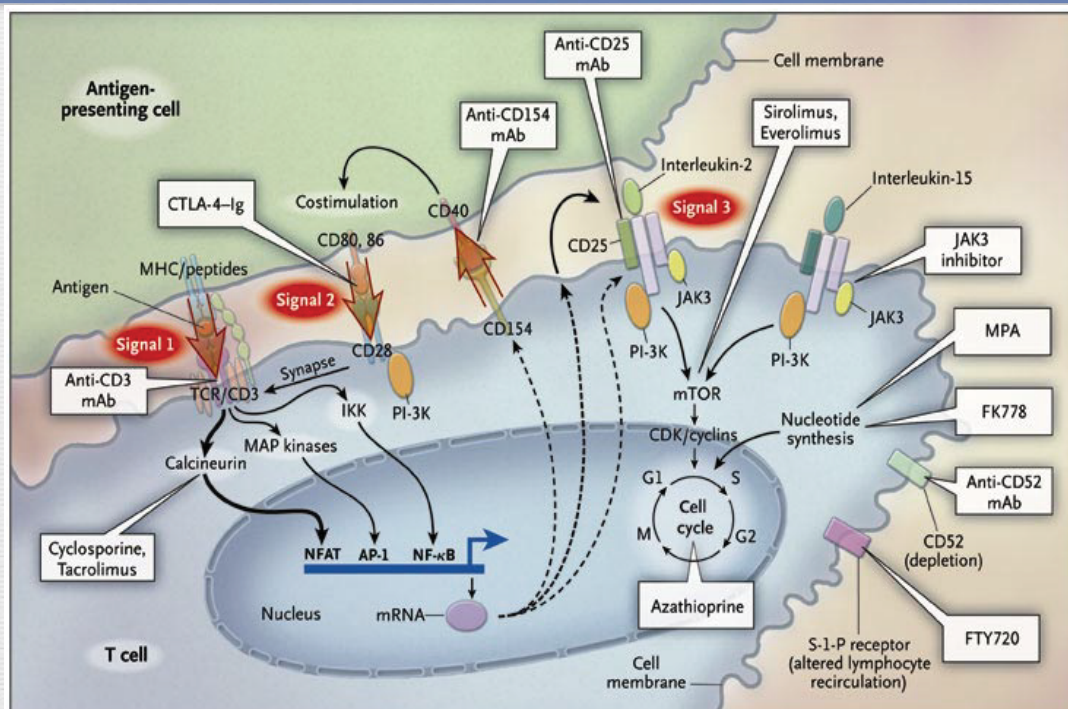
総論

- A. 薬剤の特性の理解
- B. 注意すべき併存症・有害事象
- C. 薬物有効濃度とTDMの実際

各論

- A. 有害事象への対応
- B. お勧めのレジメン

免疫抑制薬の作用部位



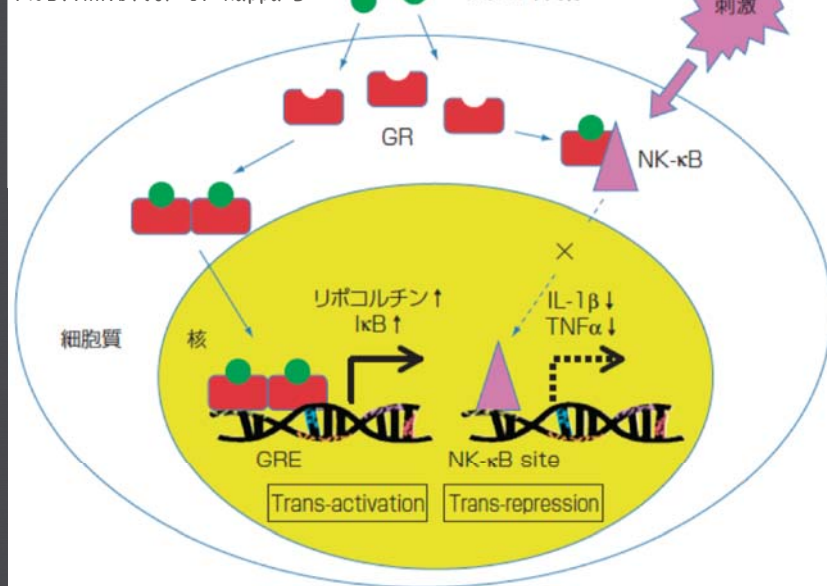
Corticosteroids

GRE: グルココルチコイド応答領域

IκB: Inhibitor of kappa B

ステロイド薬

刺激



Transactivation

リポコルチン (アネキシンI)

↓
ホスホリパーゼA2α抑制

↓
アラキドン酸カスケード低下

↓
PG/LT産生低下-抗炎症作用

Transrepression

抑制

IL-1β, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-8

不変あるいは増加

IL-10, IL-4, TGF-β

Corticosteroids

表 1-1 糖質コルチコイドの生理作用と薬理作用

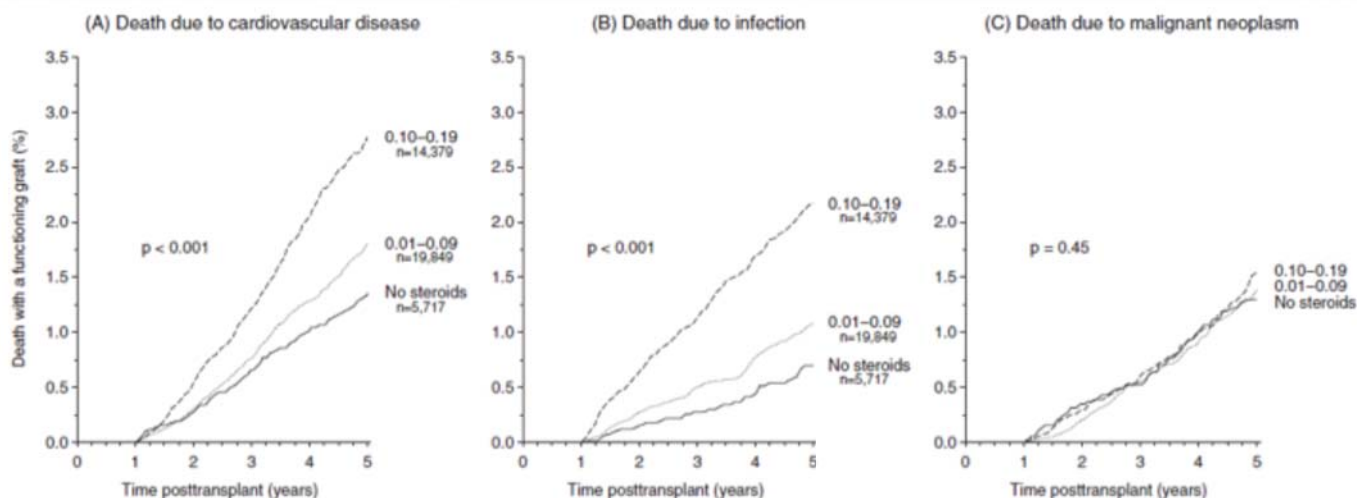
生理作用	薬理作用	副作用
(1)代謝作用 ①アミノ酸代謝：異化作用 タンパク質→アミノ酸 ②糖代謝：糖新生促進 アミノ酸, グリセロール →ブドウ糖 ③脂質代謝 脂肪分解 (脂肪組織) 中性脂肪→脂肪酸 コレステロール合成促進 (肝臓)	→筋蛋白減少 皮膚萎縮 骨基質減少 →血糖上昇 →遊離脂肪酸上昇 コレステロール上昇 体脂肪の増加	→筋力低下 皮膚線条 骨粗鬆症 →耐糖能異常, 糖尿病 →高脂血症 中心性肥満
(2)視床下部・下垂体のフィードバック作用	下垂体・副腎の抑制	
(3)骨・カルシウム代謝作用	腸管カルシウム吸収低下 尿中カルシウム増加 骨形成抑制	→骨粗鬆症
(4)水・電解質代謝	電解質コルチコイド作用 →塩分貯留	→高血症
(5)炎症・免疫	→プロスタグランジン, ロイコトリエン, 炎症性サイトカイン産生抑制 →好中球, マクロファージ機能抑制 →抗体産生抑制	→抗炎症, 抗アレルギー, 抗免疫作用 →易感染性

長期ステロイドのDWFGリスク

CVDによる

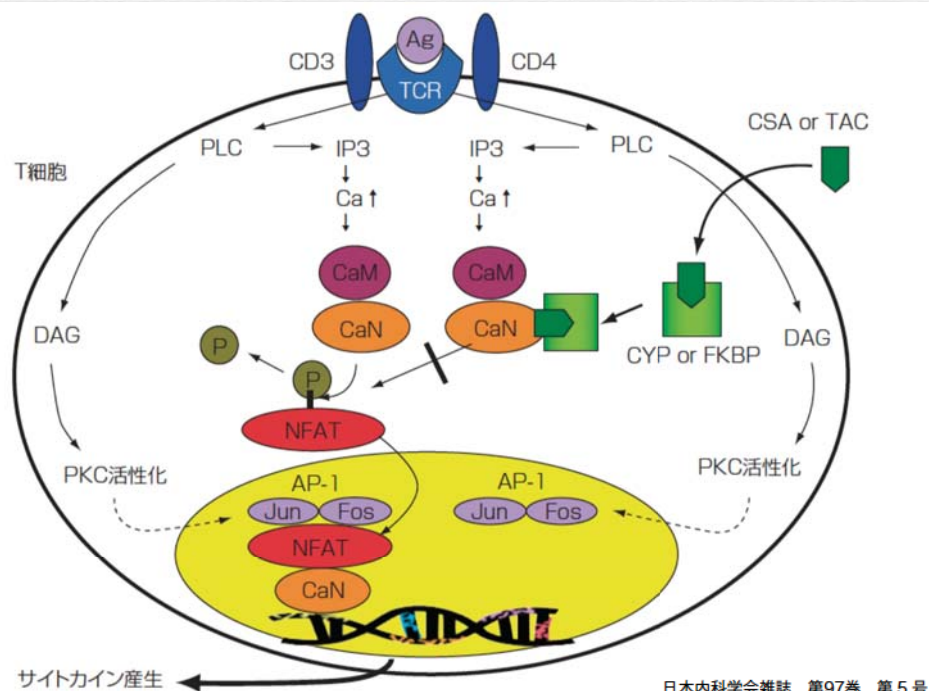
感染症による

悪性腫瘍による



More steroids at 1year is a risk factor for DWFG during year 2-5 due to CVD and Infection not for Malignancy

Calcineurine inhibitors



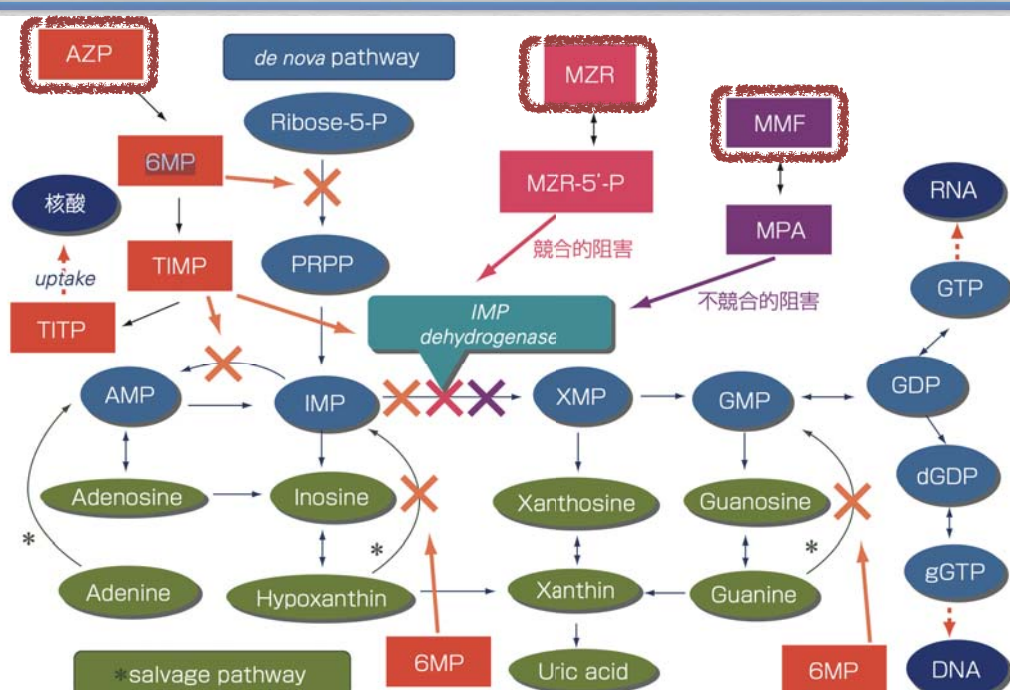
Tacrolimus-CNI

- T細胞増殖に必要なカルシニューリンを阻害
 - 1984年に筑波地方の土壌の放線菌より発見
 - FKBPに結合
 - NF-AT脱リン化を阻害
 - IL-2, IL-5, INF- γ などのmRNA転写を阻害
 - CYP3A5で代謝
 - ポドサイトへ細胞骨格を形成するシナプトポディンの分解抑制作用
 - 遺伝性ネフローゼの原因遺伝子であるカルシウムチャンネルTRPC6の活性化抑制作用
 - CNI腎毒性（細動脈、尿細管、TMA）
 - 高血圧、脂質異常症、糖尿病悪化
- 16

Cyclosporine-CNI

- T細胞増殖に必要なカルシニューリンを阻害
- 1972年にノルウェーの土壌の真菌より発見
- CpNIに結合
- NF-AT脱リン化を阻害
- IL-2, IL-5, INF- γ などのmRNA転写を阻害
- CYP3A4で代謝
- P-糖タンパクと拮抗し、薬剤抵抗性を改善
- CNI腎毒性（細動脈、尿細管、TMA）
- 高血圧、脂質異常症、糖尿病悪化
- 多毛、歯肉肥厚

Antimetabolite

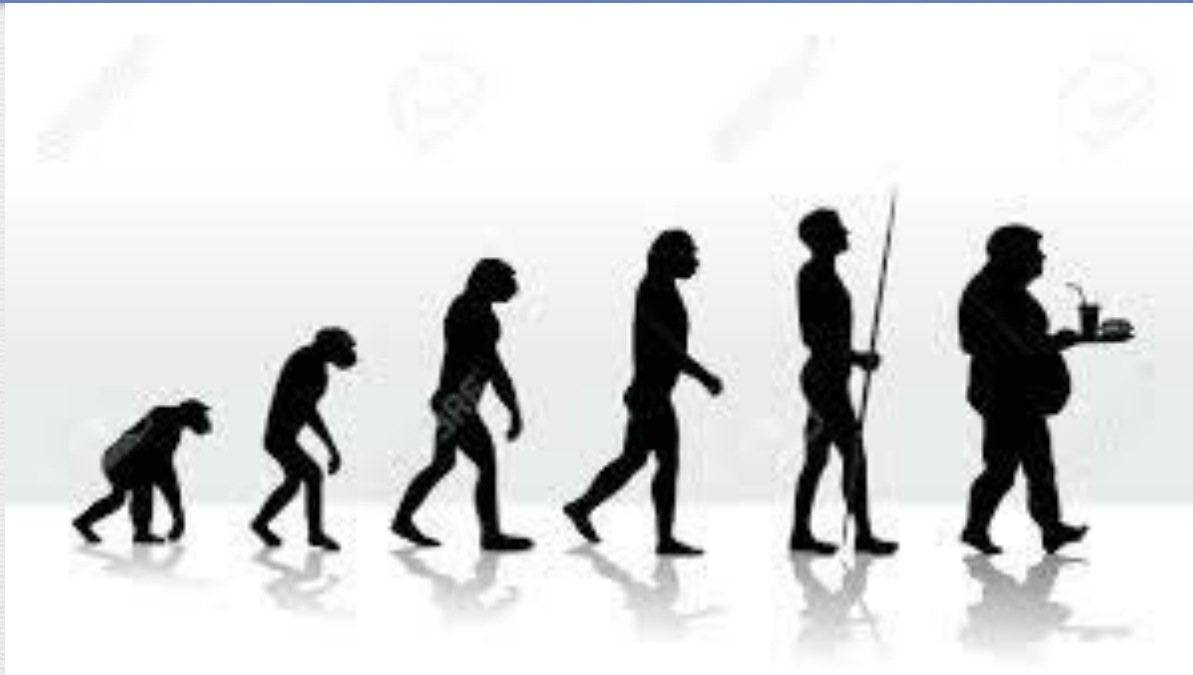


IMPDHがde novo 経路の律速酵素

3剤ともIMPDHを阻害

AZAIはIMPDH以外でもプリン合成阻害

mTOR (mammalian target of rapamycin)



mTOR

- セリン/スレオニンキナーゼ
 - 細胞の機能増殖、細胞サイズ、極性の調節に関わる
 - FKBP-12に接合する
 - RAPA/EVRなどのmTOR阻害薬にて阻害
 - 2つの異なる複合体 mTORC1/mTORC2が存在
 - mTORC1: 条件良い→細胞増殖、
条件悪い→分解過程を亢進
 - 近年mTORC2の意義も判明
 - 過栄養、アミノ酸刺激にてmTORC1活性が上昇
-
- mTOR阻害で
 - タンパク尿
 - 高血圧、脂質異常症、糖尿病悪化
 - 口内炎

mTOR阻害薬に期待するもの



mTORi vs. MMF in CMV

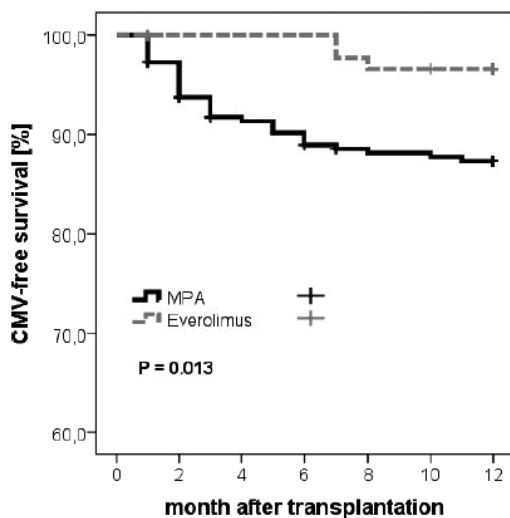


Fig. 1. Cytomegalovirus (CMV)-free survival of mycophenolic acid (MPA)-treated vs. everolimus-treated patients.

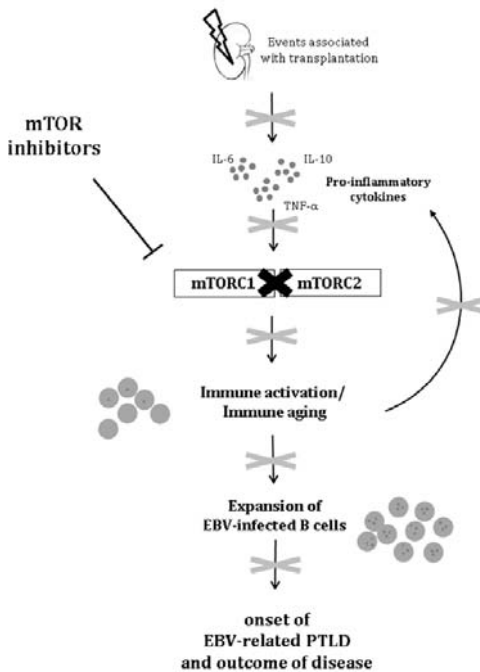
Fewer cytomegalovirus complications after kidney transplantation by *de novo* use of mTOR inhibitors in comparison to mycophenolic acid

J. Radtke, N. Dietze, V.N. Spetzler, L. Fischer, E.-G. Achilles, J. Li, S. Scheidat, F. Thaiss, B. Nashan, M. Koch. Fewer cytomegalovirus complications after kidney transplantation by *de novo* use of mTOR inhibitors in comparison to mycophenolic acid. Transpl Infect Dis 2016; 18: 79–88. All rights reserved

J. Radtke^{1,*}, N. Dietze^{1,*}, V.N. Spetzler¹, L. Fischer¹, E.-G. Achilles¹, J. Li¹, S. Scheidat², F. Thaiss², B. Nashan¹, M. Koch¹
¹Department of Hepatobiliary and Transplant Surgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf UKE

- 348例の腎移植患者 MMF vs. mTORi
- CMV感染はmTORi群で少なかった

mTORi vs. MMF in EBV



Contents lists available at ScienceDirect

Cancer Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/canlet



Original Articles

Immune activation, immune senescence and levels of Epstein Barr Virus in kidney transplant patients: Impact of mTOR inhibitors

Maria Raffaella Petrara^a, Diego Serraino^b, Caterina Di Bella^c, Flavia Neri^c, Paola Del Bianco^d, Martina Brutti^e, Francesco Carmona^e, Giovanni Ballin^a, Stefano Zanini^c, Paolo Rigotti^c, Lucrezia Furian^{c,1}, Anita De Rossi^{b,e,*}

^a Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, Section of Oncology and Immunology, University of Padova, Padova, Italy

^b Cancer Epidemiology Unit, Centro di Riferimento Oncologico (CRO)-IRCCS, Aviano, PN, Italy

^c Kidney and Pancreas Transplantation Unit, Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, Padova University Hospital, University of Padova, Padova, Italy

^d Clinical Trials and Biostatistics Unit, Veneto Institute of Oncology IOV - IRCCS, Padova, Italy

^e Immunology and Molecular Oncology Unit, Veneto Institute of Oncology IOV - IRCCS, Padova, Italy

- 124例の腎移植患者 MMF vs. mTORi
- 1年後のサイトカイン抑制、テロメア長、EBV DNA copy数はmTORi群で強かった

mTORi vs. MMF in BKV/CMV

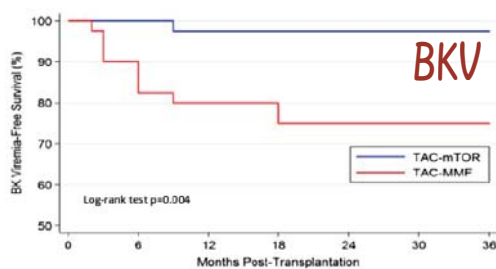


FIGURE 2 BK viremia-free survival at 3 years post-transplantation. Time 0 is at 1 month post-transplantation, when conversion from MMF to mTOR occurred

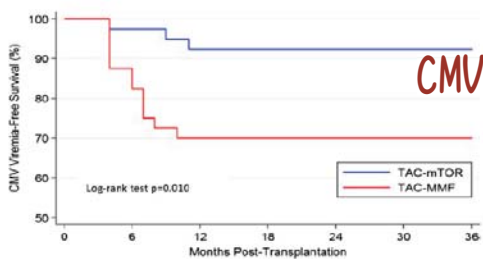


FIGURE 3 CMV viremia-free survival at 3 years post-transplantation. Time 0 is at 1 month post-transplantation, when conversion from MMF to mTOR occurred

ORIGINAL ARTICLE

WILEY Clinical Transplantation

Conversion from tacrolimus-mycophenolate mofetil to tacrolimus-mTOR immunosuppression after kidney-pancreas transplantation reduces the incidence of both BK and CMV viremia

Richard J. Knight¹ | Edward A. Graviss² | Duc T. Nguyen² | Samantha A. Kuten³ | Samir J. Patel³ | Lillian Gaber² | A. Osama Gaber¹

- 79例の膵腎移植患者 TAC/MMF vs. TAC/MMF→mTORi (1m)
- mTORiコンバート群で拒絶リスクなくBKV/CMVリスクが減少

mTOR阻害薬

1. De novo投与法

移植前あるいは早期から使用

創傷治癒は大丈夫？ ウィルス感染抑制効果
CNI投与量の減量

2. Delayed投与法

数ヶ月後から使用

多くはConversionを狙ったもの
ウィルス感染多発時期に使用されていない

3. Rescue add-on 投与法

困った症例にのちに使用

未使用例で、癌、感染症などの際に追加
CNITでCNI減量したい際に、添加

25

本日のTalk

26

総論

A. 薬剤の特性の理解

B. 注意すべき併存症・有害事象

C. 薬物有効濃度とTDMの実際

各論

A. 有害事象への対応

B. お勧めのレジメン

免疫抑制薬の有害事象

Table 2: Toxicity profiles of immunosuppressive medications

Adverse effect	Steroids	CsA	Tac	mTORi	MMF	AZA
New-onset diabetes mellitus	↑	↑	↑↑	↑		
Dyslipidemias	↑	↑		↑↑		
Hypertension	↑↑	↑↑	↑			
Osteopenia	↑↑	↑	(↑)			
Anemia and leucopenia				↑	↑	↑
Delayed wound healing				↑		
Diarrhea, nausea/vomiting			↑		↑↑	
Proteinuria				↑↑		
Decreased GFR		↑	↑			

AZA, azathioprine; CsA, cyclosporine A; GFR, glomerular filtration rate; MMF, mycophenolate mofetil; mTORi, mammalian target of rapamycin inhibitor(s); Tac, tacrolimus.

↑ indicates a mild-moderate adverse effect on the complication.

↑↑ indicates a moderate-severe adverse effect on the complication.

(↑) indicates a possible, but less certain adverse effect on the complication.

Danovitch GM. Handbook of Kidney Transplantation

糖尿病

糖尿病の概念

正常な糖の取込み

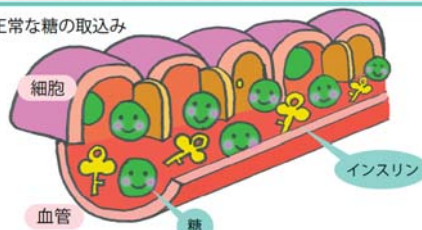


図1：糖とインスリンの働き

①インスリン分泌不足

インスリン（鍵）が不足していて、糖が細胞の中に入れない。糖の取込みがうまくいかない。



膵臓の機能が低下があるため、十分なインスリンを作れなくなってしまう状態。
細胞の入り口を開けるための鍵が不足しているので、糖が中に入らず、血液の中にあふれてしまいます。

②インスリン抵抗性

インスリン（鍵）があっても、ドアのたてつけが悪いため、細胞のドアが開きにくい。効率よく糖を取り込めない。

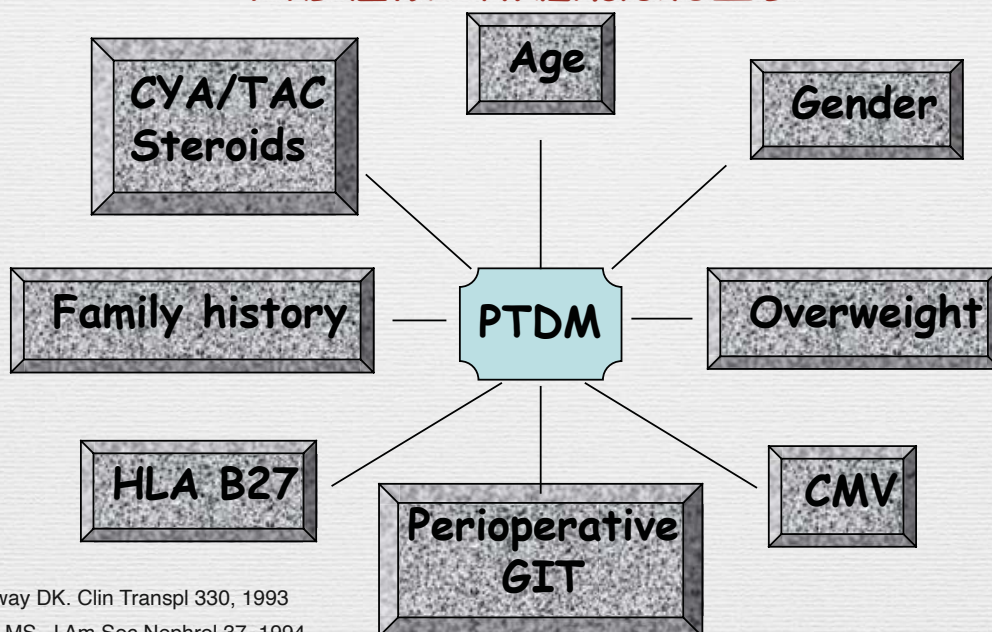


インスリンは十分な量が分泌されているけれども、効果を発揮できない状態。
運動不足や食べ過ぎが原因で肥満になるとインスリンが働きにくくなります。
鍵であるインスリンがたくさんあっても、細胞のドアのたてつけが悪く、開けることができません。
この場合も、血液の中に糖があふれてしまいます。

図2：インスリンが十分に働かない

糖尿病

腎移植後の耐糖能悪化因子



Hathaway DK. Clin Transpl 330, 1993
Markel MS. J Am Soc Nephrol 37, 1994

29

糖尿病

PTDMの発症の薬剤の関与

①インスリン分泌不足

インスリン（鍵）が不足していて、糖が細胞の中に入れない。糖の取込みがうまくいかない。



臓器の機能の低下があるため、十分なインスリンを作れなくなってしまう状態。
細胞の入り口を開けるための鍵が不足しているので、糖が中に入らず、血液の中にあふれてしまいます。

CNI・mTORi・CS

②インスリン抵抗性

インスリン（鍵）があっても、ドアのたてつけが悪いため、細胞のドアが開きにくい。効率よく糖を取り込めない。



CNI・CS

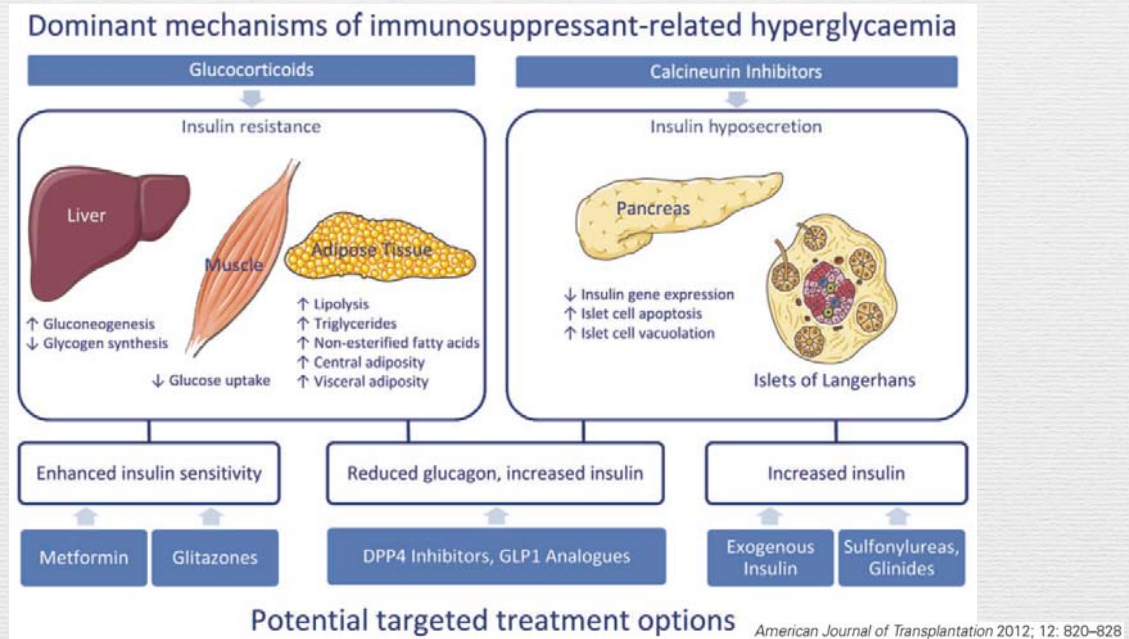
インスリンは十分な量が分泌されているけれども、効果を発揮できない状態。
運動不足や食べ過ぎが原因で肥満になるとインスリンが働きにくくなります。
鍵であるインスリンがたくさんあっても、細胞のドアのたてつけが悪く、開けることができません。
この場合も、血液の中に糖があふれてしまいます。

図2 インスリンが十分に働かない

30

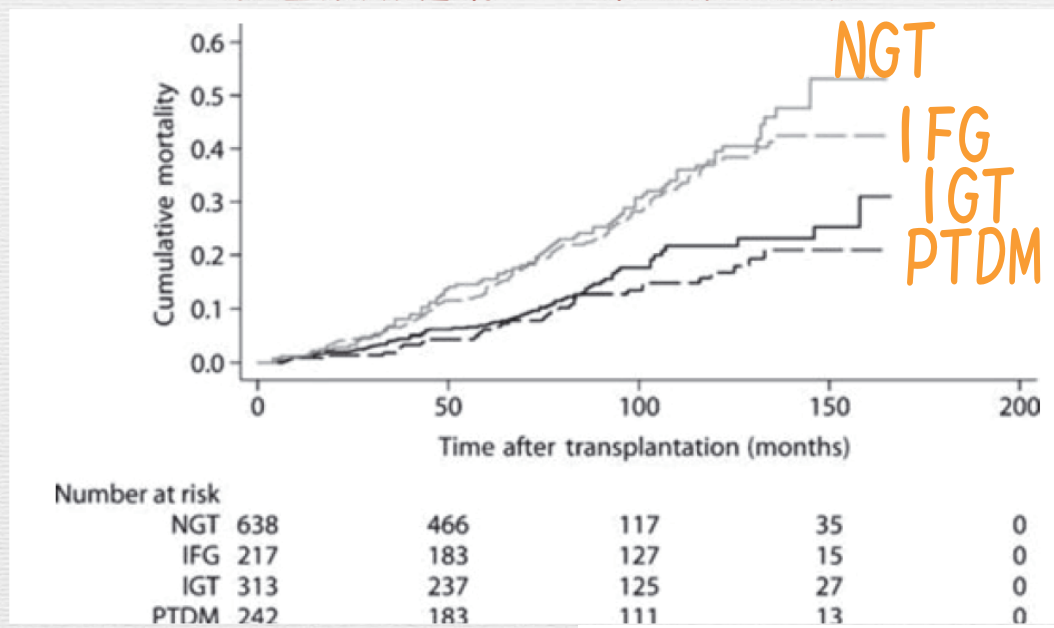
糖尿病

PTDMの発症機序と対処法



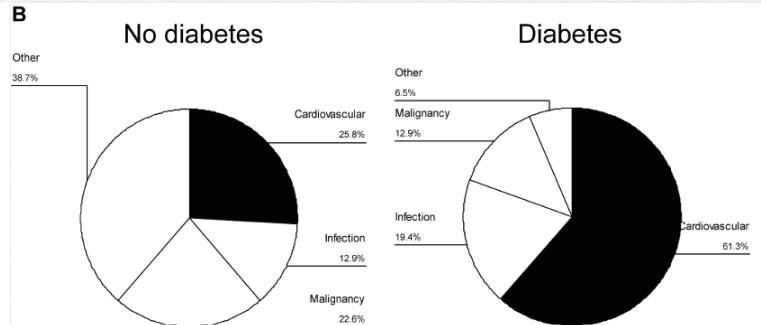
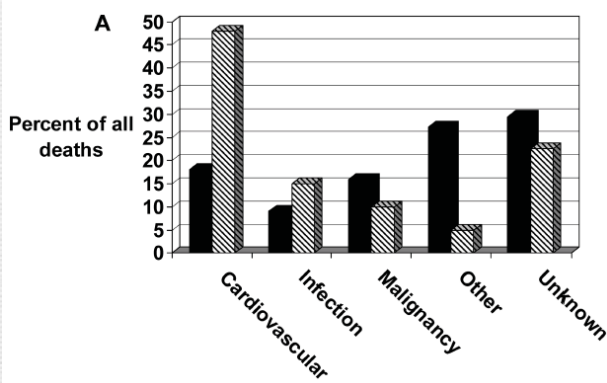
糖尿病

移植後耐糖能と生命予後の関係



糖尿病

糖尿病はCVDリスクを上げる



Patient Survival and Cardiovascular Risk After Kidney Transplantation: The Challenge of Diabetes

F. G. Cosio^{a,*}, L. J. Hickson^a, M. D. Griffin^a,
M. D. Stegall^b and Y. Kudva^c

The survival of kidney transplant recipients is inferior to that of the general population (1,2). However, patient sur-

American Journal of Transplantation 2008; 8: 593-599

脂質異常症

CKDと脂質異常

元々脂質異常をきたしている

VLDL、IDLの蓄積 ▶ 高TG

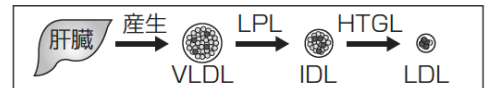
タンパク尿 ▶ 高LDL-C

アポリポ蛋白異常

DM、肥満、運動不足、高脂肪食

移植後の過食、肥満

免疫抑制薬 (CS, CNI, mTORi)



ネフローゼタイプ（蛋白尿優位）

肝臓からのVLDL産生亢進が主因

異化障害がない

LDL増加 (IIa)

異化障害軽度合併

LDL+VLDL増加 (IIb)

異化障害高度合併

VLDL増加 (IV)

腎不全タイプ（GFR低下優位）

末梢での異化障害が主因

LPL作用低下

VLDL増加 (IV)

HTGLレベル低下

IDL増加 (III)

図. CKDにおける脂質代謝異常

日内会誌 101:1294~1302, 2012

今日の移植 VOL.27 NO.5 SEPTEMBER 2014 401

脂質異常症

CKDにおける脂質異常とCVDリスクはSBPリスクと変わらない

表 2. CKDにおける脂質異常と虚血性心疾患発症リスク (ARICスタディ)¹⁾

	第1四分位	第2四分位	第3四分位	第4四分位	P for trend
収縮期血圧 (mmHg)	<111	112-122	123-138	≥139	
GFR≥90	1.00	1.26 (0.89-1.78)	1.93 (1.41-2.63)	2.21 (1.56-3.13)	<0.001
60-89	1.00	1.07 (0.87-1.32)	1.73 (1.44-2.07)	2.39 (1.96-2.91)	<0.001
15-59	1.00	1.52 (0.82-2.83)	1.08 (0.57-2.05)	2.37 (1.33-4.21)	0.011
総コレステロール (mg/dl)	<190	191-217	218-244	≥245	
GFR≥90	1.00	1.44 (1.04-1.99)	1.73 (1.24-2.42)	2.04 (1.50-2.79)	<0.001
60-89	1.00	1.19 (0.97-1.45)	1.50 (1.22-1.84)	2.22 (1.84-2.67)	<0.001
15-59	1.00	1.29 (0.68-2.45)	1.98 (1.08-3.61)	2.25 (1.27-3.99)	0.002
HDLコレステロール (mg/dl)	<40	40-49	50-61	≥62	
GFR≥90	1.00	0.77 (0.59-1.00)	0.44 (0.32-0.61)	0.23 (0.16-0.35)	<0.001
60-89	1.00	0.58 (0.50-0.69)	0.53 (0.44-0.64)	0.27 (0.21-0.35)	<0.001
15-59	1.00	0.72 (0.43-1.23)	0.73 (0.42-1.30)	0.62 (0.34-1.14)	0.127
トリグリセライド (mg/dl)	<87	87-124	125-181	≥182	
GFR≥90	1.00	1.53 (1.12-2.08)	1.77 (1.29-2.44)	2.51 (1.85-3.42)	<0.001
60-89	1.00	1.47 (1.20-1.80)	1.82 (1.49-2.22)	2.47 (2.02-3.03)	<0.001
15-59	1.00	1.84 (0.92-3.67)	1.74 (0.91-3.29)	2.73 (1.46-5.10)	0.002

GFRレベルによらず、TCやTG高値は虚血性心疾患リスク高値と関連していることと、脂質が示すハザード比はSBP（収縮期血圧）とほぼ同等であることにも注目。

日内会誌 101:1294~1302, 2012

脂質異常症

免疫抑制薬と脂質異常

	TC	LDL-C	HDL-C	TG
シクロスポリン	↑↑	↑↑	↓	↑↑
タクロリムス	↑	↑	↓	↑
シロリムス	↑↑	↑↑	↓	↑↑↑
エベロリムス	↑↑	↑↑	↓	↑↑↑
ミコフェノール酸モフェチル	—	—	—	—
アザチオプリン	—	—	—	—
プレドニゾロン	↑	↑	↑	↑

(Badiou S et al.⁴⁾より)

脂質異常症

ステロイドの脂質代謝への影響

肝、脂肪細胞への直接作用

ACTH抑制によるLDL受容体作用低下

食欲亢進、中心性肥満

インスリン抵抗性 ▶ VLDL合成促進

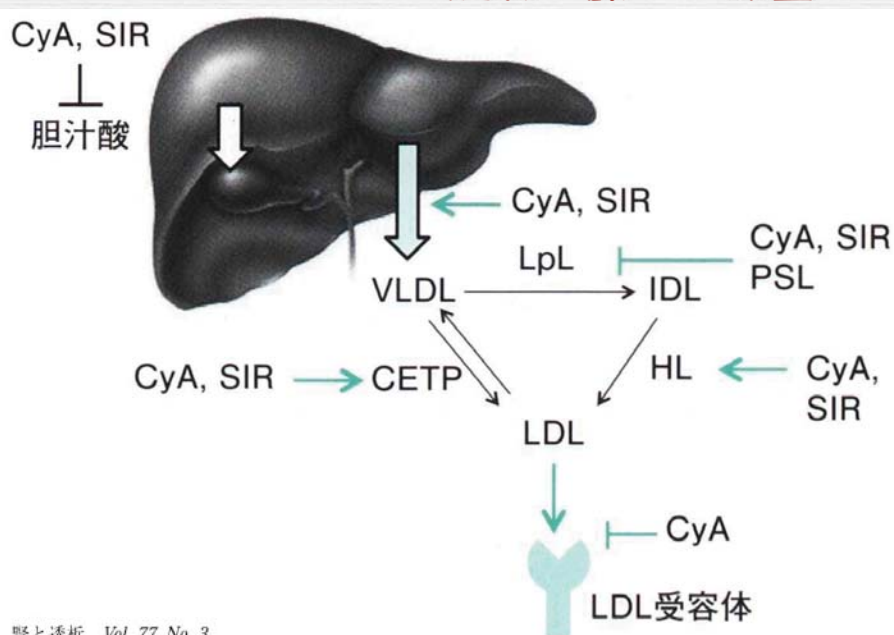
脂肪生成促進 ▶ アディポサイトカイン

腎と透析 Vol. 77 No. 3

総論

脂質異常症

CSA/mTORi/CSの脂質代謝への影響



腎と透析 Vol. 77 No. 3

総論

高血圧

表 薬剤誘発性高血圧の主な原因薬剤

心臓 vol.46 No.3

原因薬剤	高血圧の原因	高血圧への対策
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)	腎プロスタグランジン産生抑制による水、Na貯留と血管収縮の抑制	NSAIDsの中止、減量 Ca拮抗薬
カンゾウ(甘草) グリチルリチン	11β/水酸化ステロイド脱水素酵素阻害によるコルチゾール半減期延長に伴う内因性ステロイド作用の増強	原因薬剤の中止、減量 アルドステロン拮抗薬
グルココルチコイド	NO産生低下、レニン基質の産生増加、エリスロポエチン産生増加など	ステロイドの中止、減量 ARB、ACE阻害薬、利尿薬など
シクロスポリン タクロリムス	カルシニューリン基質の脱リン酸化の阻害、AT1受容体の増加、交感神経系の賦活、内皮機能障害など	ARB、ACE阻害薬、Ca拮抗薬など
エリスロポエチン製剤	血液粘稠度の増加、内皮機能障害など	エリスロポエチン製剤の中止、減量 いずれかの降圧薬
エストロゲン	肝でのアンジオテンシノーゲンの産生の亢進	エストロゲン製剤の中止 禁忌希望などを考慮した降圧薬
MAO阻害薬、抗うつ薬	内因性カテコラミンの作用増強	原因薬剤の中止 α遮断薬
抗VEGF産生抗体医薬品	細小血管床の減少、NO産生の低下など	原因薬剤の中止、減量 いずれかの降圧薬

39

高血圧

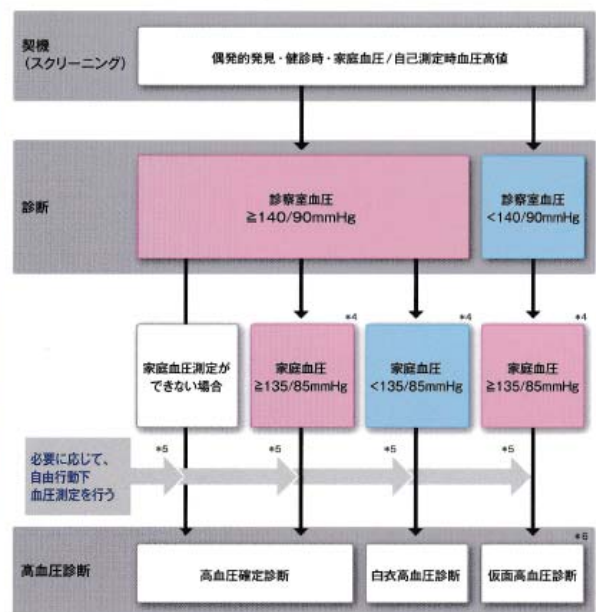
降圧目標

	診察室血圧 (mmHg)	家庭血圧 (mmHg)
75歳未満の成人*1 脳血管障害患者 (両側頸動脈狭窄や 脳主幹動脈閉塞なし) 冠動脈疾患患者 CKD患者(蛋白尿陽性)*2 糖尿病患者 抗血栓薬服用中	<130/80	<125/75
75歳以上の高齢者*3 脳血管障害患者 (両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈 閉塞あり、または未評価) CKD患者(蛋白尿陰性)*2	<140/90	<135/85

降圧目標を達成する過程ならびに達成後も過降圧の危険性に注意する。過降圧は、脈速血圧のレベルだけでなく、降圧幅や降圧速度、個人の病態によっても異なるので個別に判断する。

日本高血圧学会、高血圧治療ガイドライン2019、p.53

血圧測定と高血圧診断手順



武田薬品工業株式会社

日本高血圧学会、高血圧治療ガイドライン2019、p.20

40

高血圧

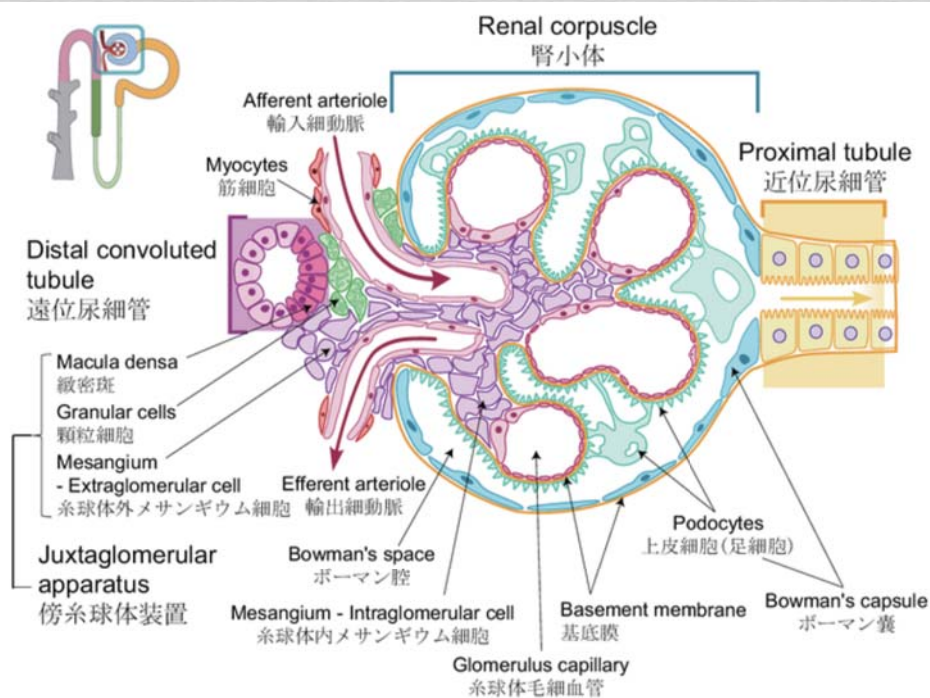
診察室血圧に基づいた脳心血管病リスク層別化

リスク層 \ 血圧分類	高値血圧 130-139/ 80-89mmHg	I度高血圧 140-159/ 90-99mmHg	II度高血圧 160-179/ 100-109mmHg	III度高血圧 ≥180/ ≥110mmHg
リスク第一層 予後影響因子がない	低リスク	低リスク	中等リスク	高リスク
リスク第二層 年齢(65歳以上)、男性、脂質異常症、喫煙のいずれかがある	中等リスク	中等リスク	高リスク	高リスク
リスク第三層 脳心血管病既往、非弁膜症性心房細動、糖尿病、蛋白尿のあるCKDのいずれか、または、リスク第二層の危険因子が3つ以上ある	高リスク	高リスク	高リスク	高リスク

JALSスコアと久山スコアより得られる絶対リスクを参考に、予後影響因子の組合せによる脳心血管病リスク層別化を行った。
層別化で用いられている予後影響因子は、血圧、年齢(65歳以上)、男性、脂質異常症、喫煙、脳心血管病(脳出血、脳梗塞、心筋梗塞)の既往、非弁膜症性心房細動、糖尿病、蛋白尿のあるCKDである。

日本高血圧学会, 高血圧治療ガイドライン 2019, p.50

蛋白尿



蛋白尿

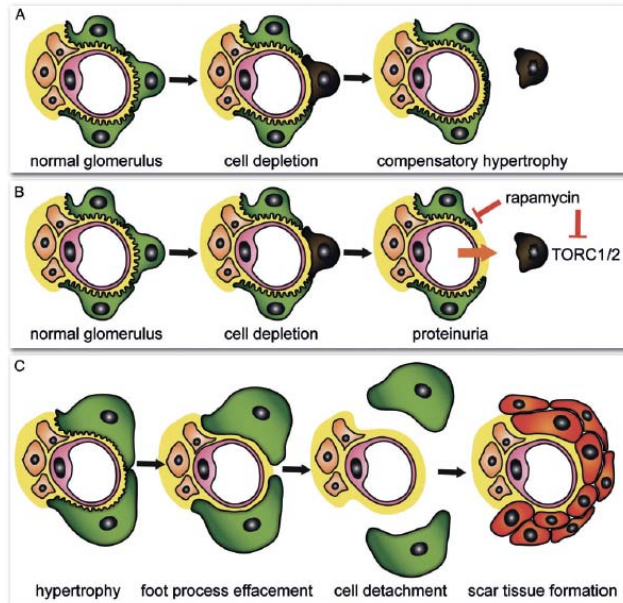
PC機能維持とmTORC

通常の場合で
PC脱落—他が補う

mTOR阻害
PCの代償を阻害

DMN, FSGS, GNなどで
過度のmTORC活性上昇
→FP effacement-Scar

mTOR阻害-Scarできず



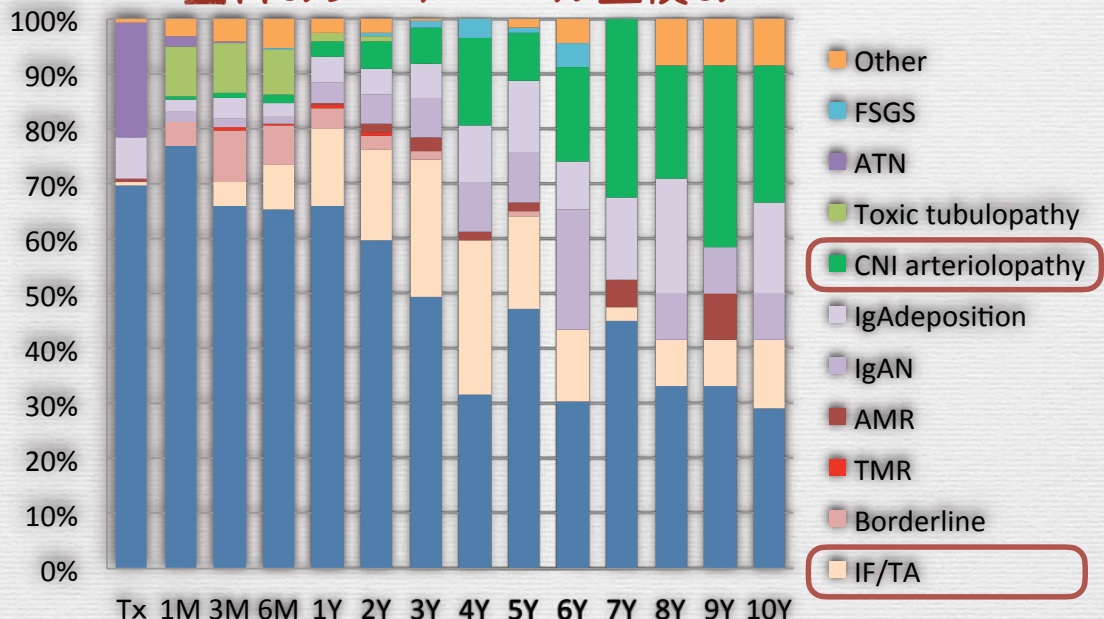
Florian Grahammer¹, Nicola Wanner^{1,2,3} and Tobias B. Huber^{1,2,4}

Nephrol Dial Transplant (2014) 29: i9–i18

43

GFR低下

当科のプロトコール生検のData

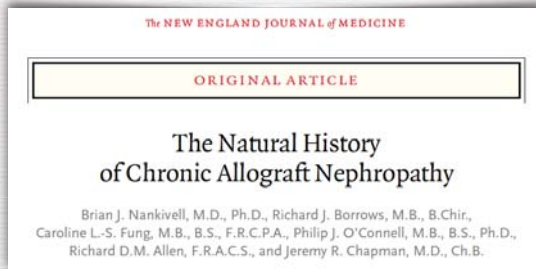


当院の未発表Data
より

44

GFR低下

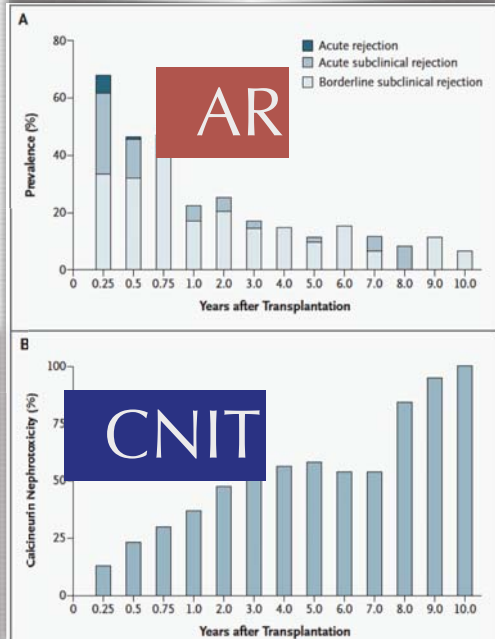
ARは経時的に減ってもCNI毒性が増加



N Engl J Med, 2003 Dec 11;349(24):2326-33

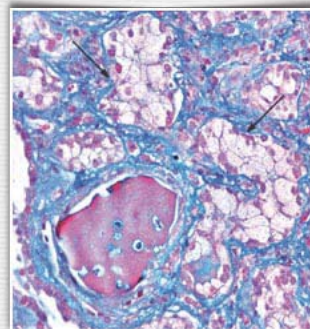
Table 2. Cumulative Kaplan–Meier Estimates of the Prevalence of Histologic Diagnoses, According to the Time after Transplantation.

Histologic Diagnosis	1 Yr	5 Yr percent	10 Yr
Chronic allograft nephropathy			
Banff grade I	94.2	100.0	100.0
Banff grade II or III	24.7	65.9	89.8
Calcineurin-inhibitor nephrotoxicity	76.4	93.5	96.8
Arteriolar hyalinosis	62.0	90.3	100.0
Striped fibrosis	33.2	68.3	87.3
Tubular microcalcification	42.7	67.2	78.5

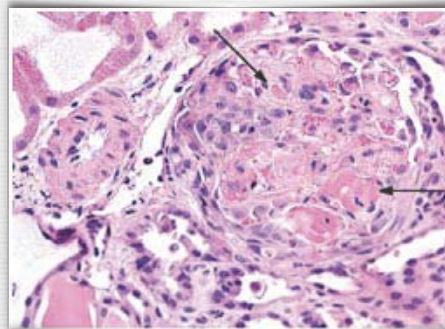
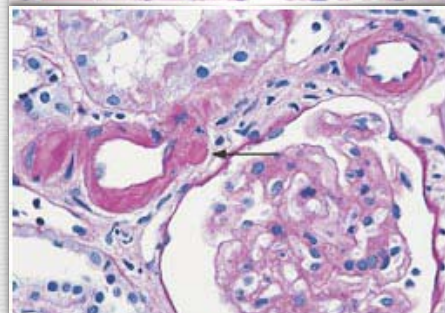


GFR低下

CNI腎毒性

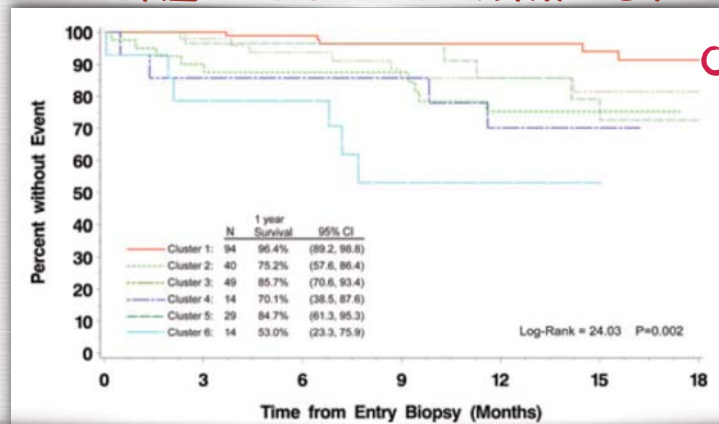


尿管毒性

血栓性
微小血管症動脈
ヒアリン沈着

GFR低下

CNI毒性があるほうが成績は良い

Table 6: Local pathologists' primary or secondary diagnoses for biopsies in the 6 clusters¹

Characteristic	Cluster 1 (N = 94)	Cluster 2 (N = 40)	Cluster 3 (N = 49)	Cluster 4 (N = 14)	Cluster 5 (N = 29)	Cluster 6 (N = 14)
CAN (%)	53%	40%	54%	50%	62%	57%
Tx glomerulopathy (%)	8%	5%	38%	21%	48%	36%
CNI toxicity (%)	45%	8%	21%	7%	41%	21%
Acute cellular rejection (%)	5%	73%	17%	29%	3%	36%
Ab-mediated rejection (%)	3%	13%	17%	7%	3%	7%

¹25 biopsies were not clustered; of these, 52% had local pathologists diagnosis of CAN.

CAN, chronic allograft nephropathy; Tx, transplant; CNI, calcineurin inhibitor toxicity; Ab, antibody.

American Journal of Transplantation 2010; 10: 315-323

GFR低下

CNIがないと抗ドナー抗体ができる

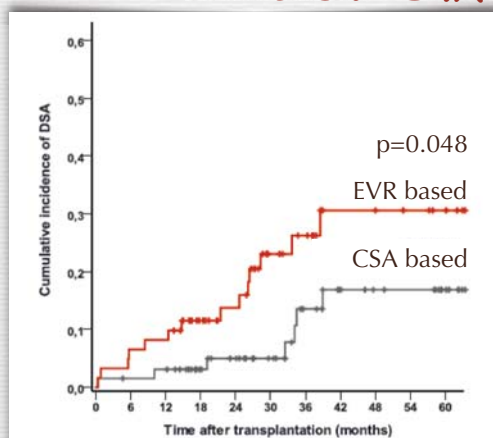


Figure 1: Cumulative incidence plot of DSA-detection in 61 patients (red) with everolimus-based immunosuppression compared to 66 patients (black) with cyclosporine-treatment (log-rank: p = 0.048).

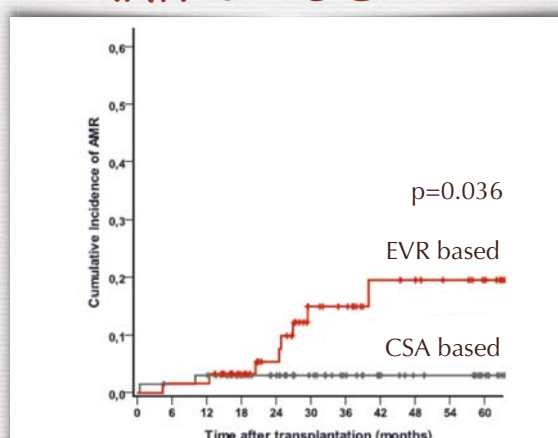


Figure 2: Cumulative incidence plot of first antibody-mediated rejection in 61 patients (red) with everolimus-based immunosuppression compared to 66 patients (black) with cyclosporine-treatment (log-rank: p = 0.036).

Donor-Specific HLA Antibodies in a Cohort Comparing Everolimus With Cyclosporine After Kidney Transplantation

L. Liefeldt^{a,1,*}, S. Brakemeier^{a,1}, P. Glander^a, J. Waiser^a, N. Lachmann^b, C. Schönemann^b, B. Zukunft^a, P. Illigens^a, D. Schmidt^a, K. Wu^{a,c}, B. Rudolph^a, H.-H. Neumayer^a and K. Budde^a

American Journal of Transplantation 2012; 12: 1192-1198

本日のTalk

総論

- A. 薬剤の特性の理解
- B. 注意すべき併存症・有害事象
- C. 薬物有効濃度とTDMの実際

各論

- A. 有害事象への対応
- B. お勧めのレジメン

免疫抑制薬の有害事象がおきたら

本人の日常の体調管理は適正か？

服薬状況・忌薬

食事状況・体調・体重増加

免疫抑制薬が適正か？

過度か、少量か？

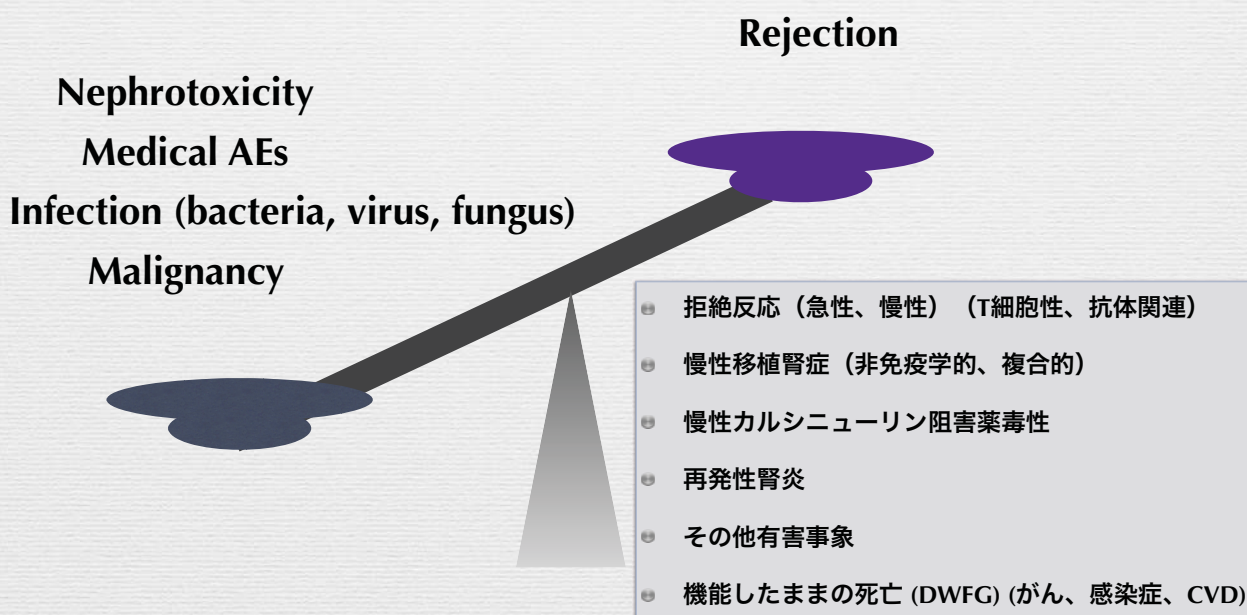
時期的に必要なか？

併用薬は？（漢方、自然食品までも）

治療介入を考慮



適正な免疫抑制状態を把握することは重要



51

TDM (therapeutic drug monitoring)

個々の患者に適した投与設計を行い、
適正な薬物療法を行うためのモニタリング

- ①薬物体内動態の把握
- ②医薬品の適正量の投与
- ③多剤併用の可否
- ④中毒・副作用の早期発見
- ⑤ノンコンプライアンスの確認

52

わが国のTDM対象免疫抑制薬



53

TDM 採血ポイント

外来でもHalf AUCが算出可能



定期外来ではCNI C0, EVR C0

54

TDMを行うとき

定期的（入院、外来）

拒絶反応時、有害事象発生時

中毒（急性、慢性）が疑われる場合

併用薬を使用する場合

本日のTalk

総論

A. 薬剤の特性の理解

B. 注意すべき併存症・有害事象

C. 薬物有効濃度とTDMの実際

各論

A. 有害事象への対応

B. お勧めのレジメン

一般概念



本人の日常の体調管理は適正か？

服薬状況・忌薬

食事状況・体調・体重増加

免疫抑制薬が適正か？

過度か、少量か？

時期的に必要なか？

併用薬は？（漢方、自然食品までも）

治療介入を考慮

治療薬投与

免疫抑制薬減量、中止、変更

57

糖尿病

体重のチェック

食事内容のチェック

CSの減量、中止

EVROの減量、中止

TACの減量

CSAの減量

TAC ▶▶ CSAの変更

58

糖尿病

糖尿病の治療目標

表 1 一般的な糖尿病治療目標（文献 10 より引用）

目標	コントロール目標値 ^{注4)}		
	血糖正常化を目指す際の目標 ^{注1)}	合併症予防のための目標 ^{注2)}	治療強化が困難な際の目標 ^{注3)}
HbA1C (%)	6.0%未満	7.0%未満	8.0%未満

治療目標は年齢，罹病期間，臓器障害，低血糖の危険性，サポート体制などを考慮して個別に設定する。

^{注1)}：適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合，または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。

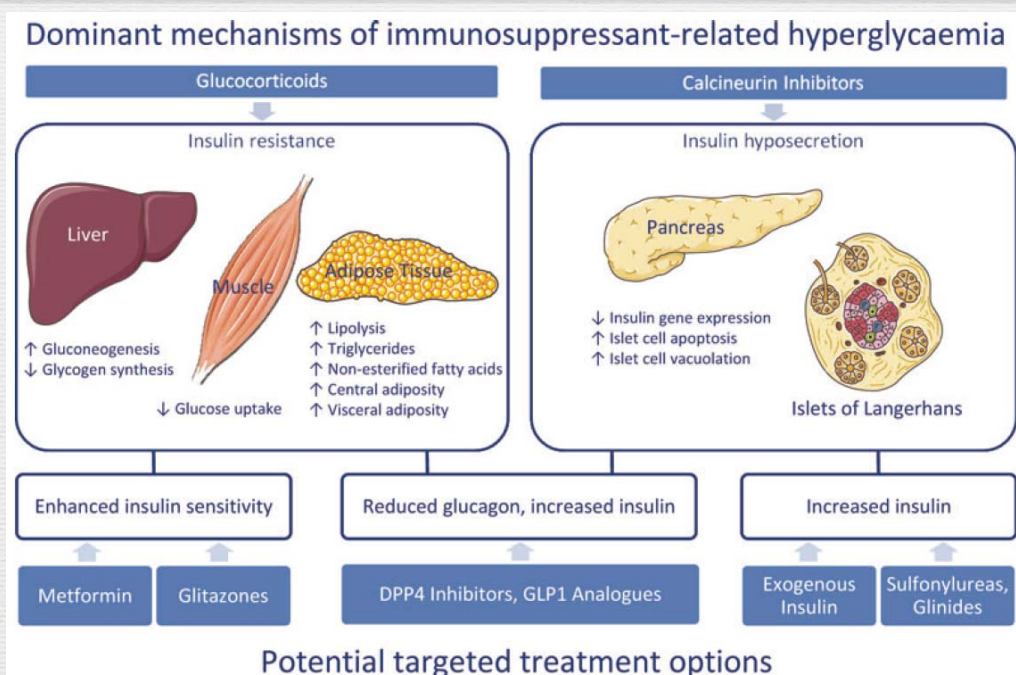
^{注2)}：合併症予防の観点から HbA1C の目標値を 7% 未満とする。対応する血糖値としては，空腹時血糖値 130mg/dL 未満，食後 2 時間血糖値 180mg/dL 未満をおおよその目安とする。

^{注3)}：低血糖などの副作用，その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標にする。

^{注4)}：いずれも成人に対しての目標値であり，また妊娠例は除くものとする。

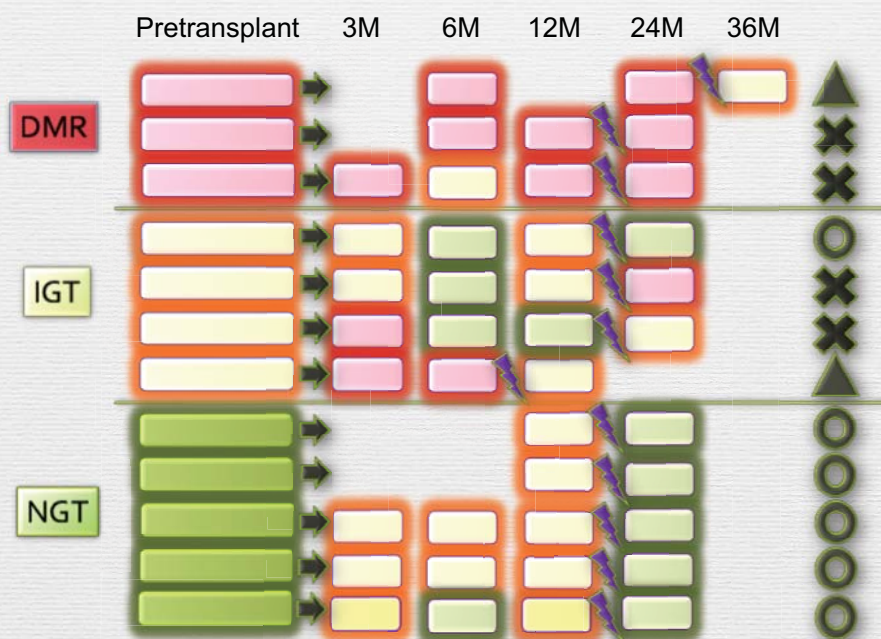
日本糖尿病学会編，糖尿病治療ガイド 2016-2017.

糖尿病



糖尿病

TAC→CSA切り替え



脂質異常症

- 体重のチェック
- 食事内容のチェック
- スタチン、多価不飽和脂肪酸
- CSAの減量、中止？
- CSA → TACの変更
- EVROの減量、中止

脂質異常症

腎移植患者は最初から管理区分は高リスク群である

表2 リスク区分別脂質管理目標値

(日本動脈硬化学会 (編) : 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版, 日本動脈硬化学会, 2017)

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後 薬物療法の適用を考慮する	低リスク	<160	<190		
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120	<150	<150	≥40
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100 (<70) *	<130 (<100) *		

63

名論

脂質異常症

CSA使用時はスタチンに注意

今日の移植 VOL.27 NO.5 SEPTEMBER 2014

表4 スタチンの特性

一般名	先発医薬品名	脂溶/水溶	CYP 代謝	LDL-C 低下率	その他
プラバスタチン	メバロチン	水溶	受けない	20～30%	
シンバスタチン	リボパス	脂溶	CYP3A4	20～30%	
フルバスタチン	ローコール	脂溶	CYP2C9	20～30%	
アトルバスタチン ^{*1)}	リピトール	脂溶	CYP3A4	30～50%	
ピタバスタチン ^{*1)}	リバロ	脂溶	CYP2C9 ^{*2)}	35～50%	
ロスバスタチン ^{*1)}	クレストール	水溶	CYP2C9 ^{*2)}	40～60%	高度腎機能低下例では減量が必要

^{*1)} ストロングスタチン, ^{*2)} 軽度代謝を受ける。

64

名論

脂質異常症

CSA併用時のスタチンのAUC上昇比

表5 シクロスポリンと併用した際の
スタチンのAUC上昇比

一般名	AUC 上昇比
プラバスタチン	5.0～10.0
シンバスタチン	2.6～8.0
フルバスタチン	1.9～4.0
アトルバスタチン	7.4～15.3
ピタバスタチン	4.5～5.0
ロスバスタチン	7.1



今日の移植 VOL.27 NO.5 SEPTEMBER 2014

高血圧

体重のチェック

食塩摂取量のチェック

服用薬量のチェック

投与薬剤減量

レジメン変更

高血圧

表 薬剤誘発性高血圧の主な原因薬剤

原因薬剤	高血圧の原因	高血圧への対策
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)	腎プロスタグランジン産生抑制による水、Na貯留と血管拡張の抑制	NSAIDsの中止、減量 Ca拮抗薬
カンゾウ(甘草) グリチルリチン	11β水酸化ステロイド脱水素酵素阻害によるコルチゾール半減期延長に伴う内因性ステロイド作用の増強	原因薬剤の中止、減量 アルドステロン拮抗薬
グルココルチコイド	NO産生低下、レニン基質の産生増加、エリスロポエチン産生増加など	ステロイドの中止、減量 ARB, ACE阻害薬, 利尿薬など
シクロスポリン タクロリムス	カルシニューリン基質の脱リン酸化の阻害, AT1受容体の増加, 交感神経系の賦活, 内皮機能障害など	ARB, ACE阻害薬, Ca拮抗薬など
エリスロポエチン製剤	血液粘稠度の増加, 内皮機能障害など	エリスロポエチン製剤の中止、減量 いずれかの降圧薬
エストロゲン	肝でのアンジオテンシノーゲンの産生の亢進	エストロゲン製剤の中止 妊娠希望などを考慮した降圧薬
MAO阻害薬、抗うつ薬	内因性カテコラミンの作用増強	原因薬剤の中止 α遮断薬
抗VEGF産生抗体医薬品	細小血管床の減少, NO産生の低下など	原因薬剤の中止、減量 いずれかの降圧薬

67

蛋白尿

必要なら躊躇無くBx

血圧の正常化

体重の是正、栄養摂取状態の是正

ARB, ACE-I

EVR減量、中止

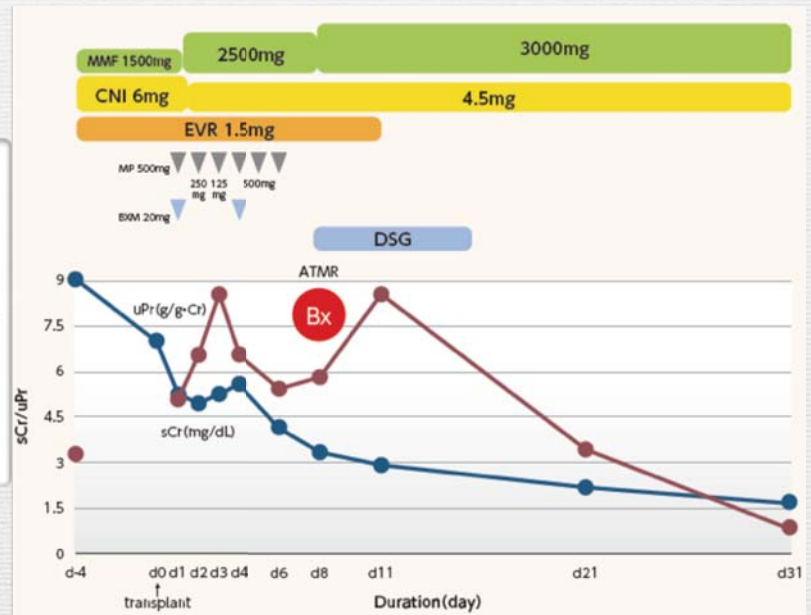
CNI減量 + EVR a/oで消失した例も

68

蛋白尿

DKDに対するDE NOVO EVR

- DMNにてPEKT
- ATMRにて機能発現は遅延
- タンパク尿が増加
- 抗拒絶療法、EVR中止にて機能は発現し、尿タンパクも軽快

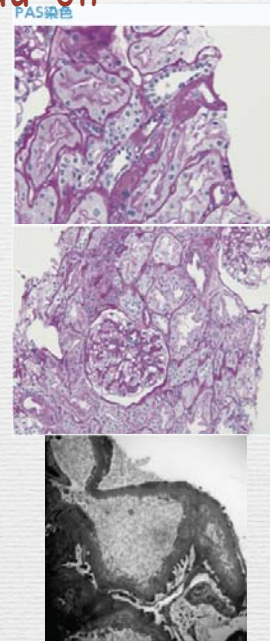
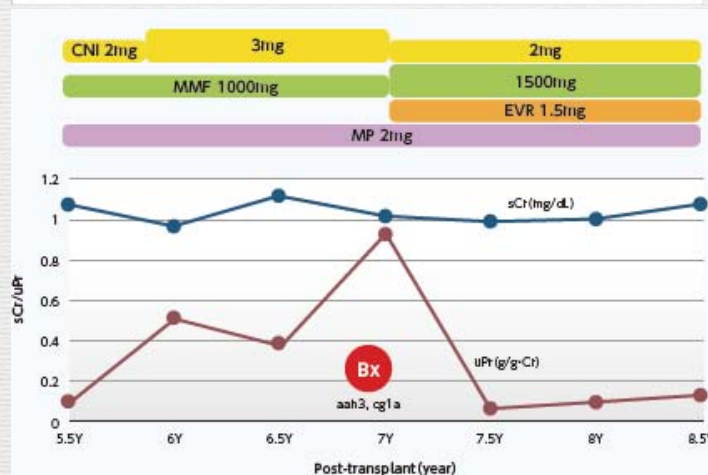


69

蛋白尿

aah3, cg1に対するEVR add-on

- 移植後7Yでタンパク尿増加
- Bxでaah3, cg1a
- EVR添加, CNI減量→タンパク尿の減少



70

GFRの低下

必要なら躊躇無くBx

血圧の正常化

体重の是正、栄養摂取状態の是正

CNI減量、中止

EVR減量、中止

CNI減量 + EVR a/oで消失した例も

本日のTalk

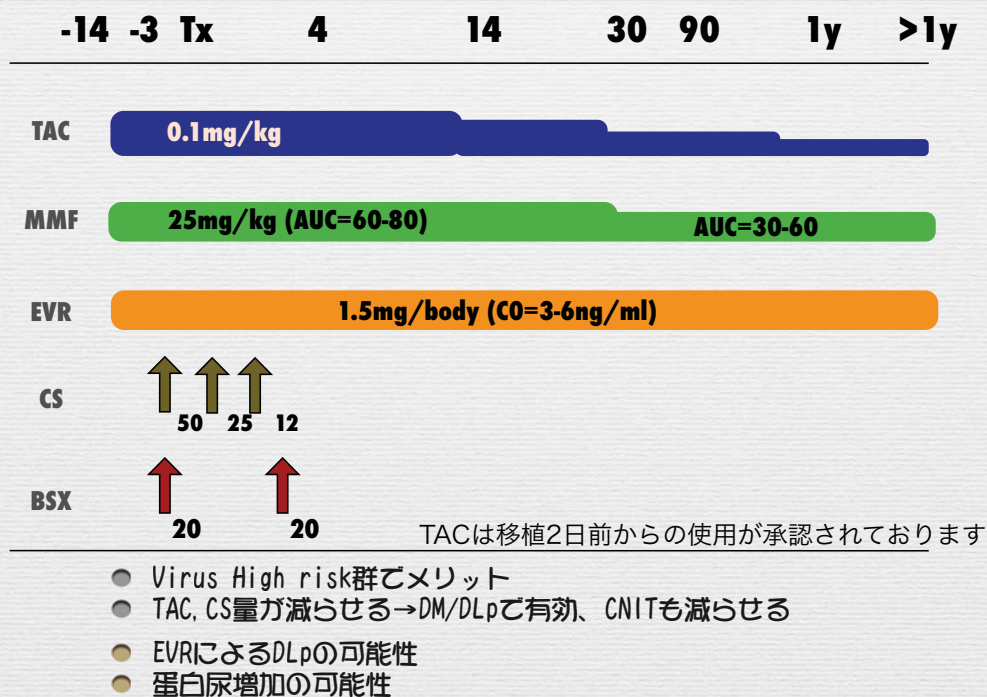
総論

- A. 薬剤の特性の理解
- B. 注意すべき併存症・有害事象
- C. 薬物有効濃度とTDMの実際

名論

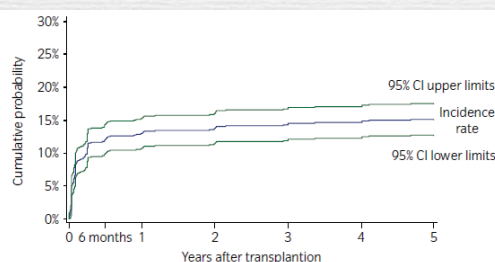
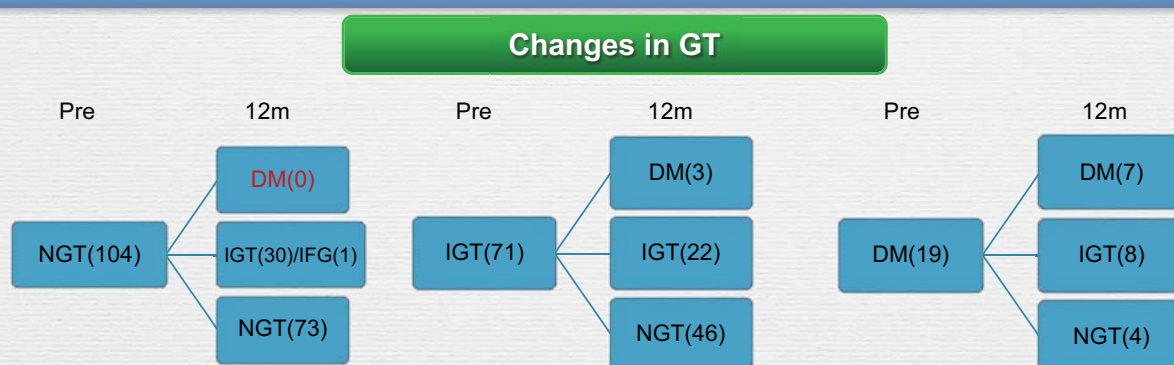
- A. 有害事象への対応
- B. お勧めのレジメン

ステロイド早期離脱 with EVR



73

PTDMが少ない



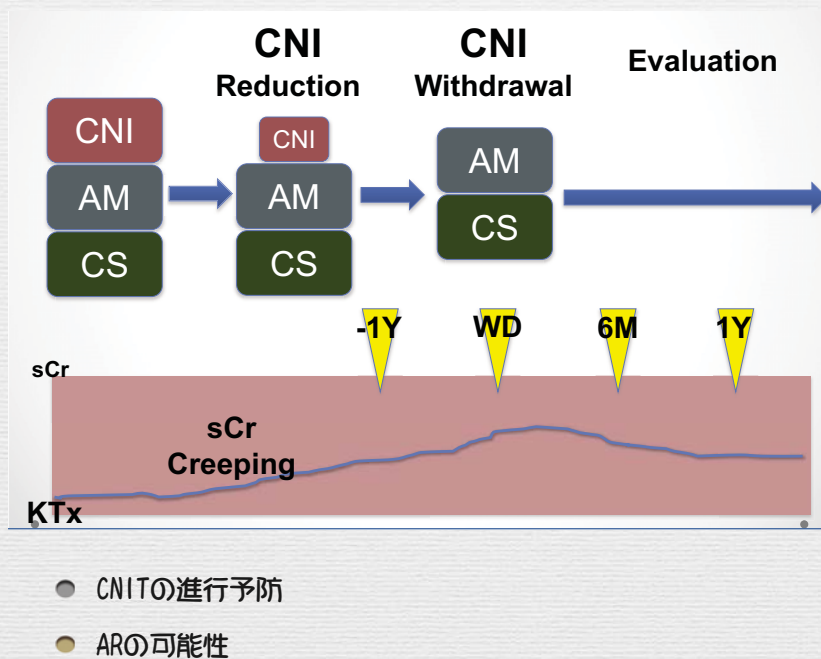
95% CI upper limits	0	14.2	15.2	16.0	16.8	17.0	17.5
Incidence rate (%)	0	12.0	13.0	13.7	14.4	14.7	15.1
95% CI lower limits	0	9.8	10.7	11.4	12.0	12.3	12.7
No. at risk	849	746	736	730	674	601	533

➤ 移植後1年目において13.0%、5年目において15.1%のPTDMを発症していた。

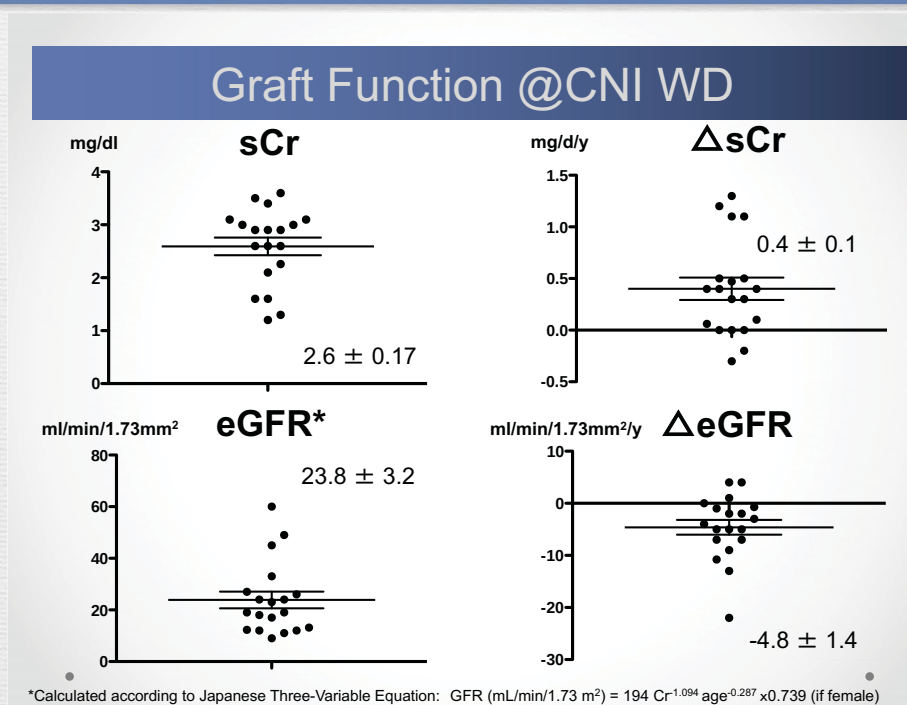
(Okumi M, et al. Int J Urol. 2017; 24: 197)

74

CNI WD



CNI WD



高齢者レシピエントは



CVD risk ↑

CKD-MBD risk ↑

Dementia ↑

Carcinogenicity ↑

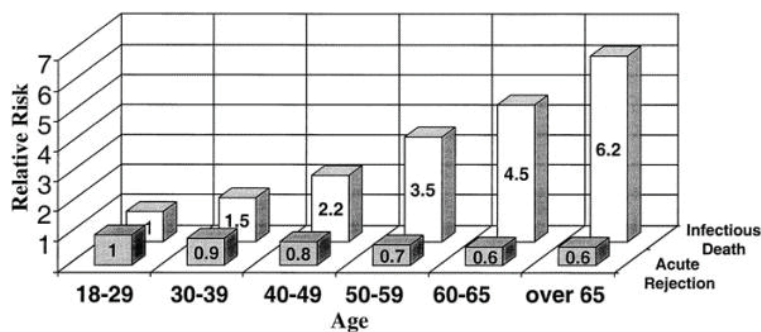
Immunity ↓

Frailty ↑

高齢者レシピエントは

高齢レシピエントは
免疫応答能が低下しているのか？

Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients.
(Meier-Kriesche HU, et al. Transplantation. 69: 885, 2000)



1. 急性拒絶反応の頻度の減少
2. 感染症罹患や感染症による死亡の増加

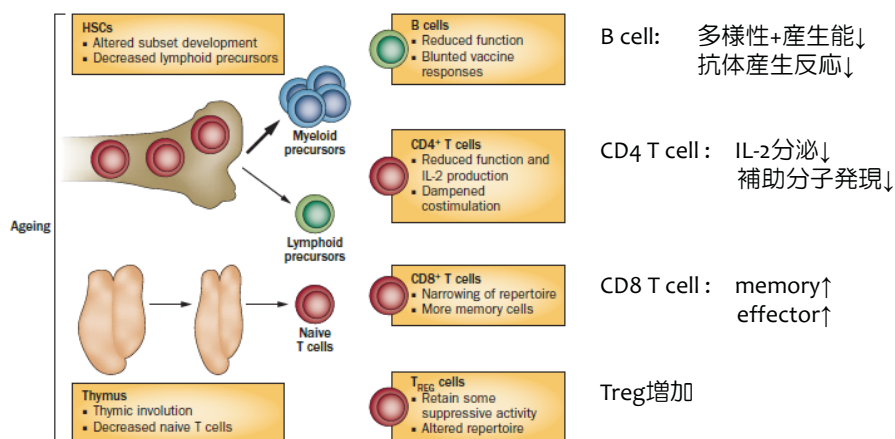
(北里大学腎臓内科 主任教授 竹内康雄先生よりご提供)

高齢者レシピエントは

加齢による免疫システムの変化

Kidney transplantation and the ageing immune system.

(McKay D, et al. Nat Rev Nephrol. 8, 700, 2012)



1. 自然免疫系の機能低下は顕著ではない
2. リンパ球数・機能低下、TCR多様性低下により獲得免疫系が低下

(北里大学腎臓内科 主任教授 竹内康雄先生よりご提供)

79

高齢者レシピエントは

加齢による薬物代謝の変化

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressive drugs in elderly kidney transplant recipients.

(Shi YY, et al. Transplant Rev. 29, 224, 2015)

- ✓ 脂溶性薬物の蓄積性
- ✓ 蛋白結合率低下(低Alb)から血漿中濃度の上昇
- ✓ 肝臓、腎臓からの除去率低下：Cytochrome P450活性低下



1. CNI除去能低下
血中トラフ濃度・活性化T細胞内濃度共に高値
(Falck P, et al. Transplantation 86, 1379, 2008)
(Jacobson PA, et al. Am J Transplant. 12, 3326, 2012)
2. MMFの薬物動態には影響はなさそう
IMPDH 活性・MPAトラフ・薬物動態は若年者と差がない
(Tang JT, et al. Br J Clin Pharmacol. 83, 812, 2017)

高齢レシピエントには、CNI 減量+MMF 通常量？

奥見先生より提供

80

高齢者レシピエントは

高齢腎移植レシピエントに対する免疫抑制療法

Immunosuppression in the elderly renal allograft recipient: a systematic review.

(Montero N, et al. Transplant Rev. 30, 144, 2016)

1. Induction Regimen : IL-2RA、rATG、Alemtuzumabでの比較

- ✓ AR 発症は差がなく、急性期感染症は rATG 群で多い
- ✓ IL-2RA 群で PTLD が少ない
- ✓ high risk 群では AR 抑制に rATG が有利

2. Maintenance Regimen : Triple agents therapy が基本

- ✓ CNI: 感染症、腎障害の合併症の観点から減量
- ✓ MMF: 腎機能予後、合併症などの結果から使用し易い
- ✓ steroid: 腎機能予後に関連性低く、合併症を考慮し避ける
- ✓ CNI reduction/avoidance regimen も検討 (mTORi, belatacept使用)

高齢レシピエントには、低用量CNI+常用MMF

奥見先生より供与

CASE presentation - ビキラックス投与時

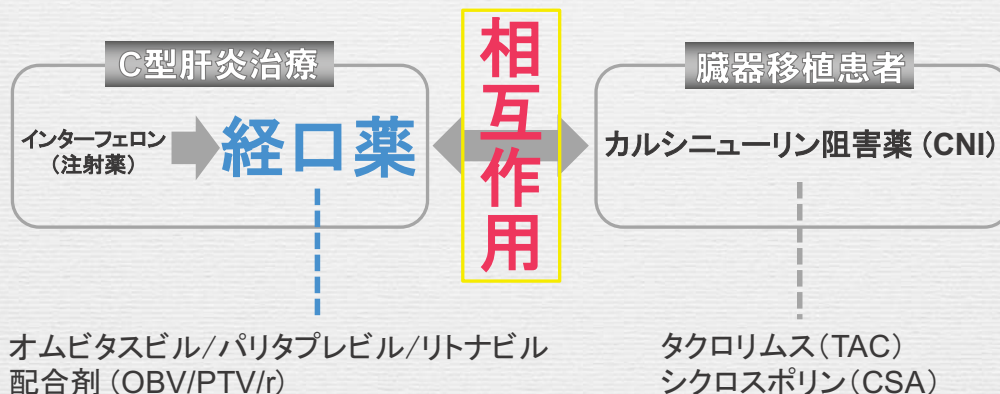
C型肝炎1型経口治療の治験効果と注意点一覧表

薬剤名 上段: 商品名 中段: 一般名 下段: (発売元)	発売日	治験結果	薬剤耐性からみた 治療効果 無 有	腎臓への 影響	心臓への 影響	肝臓、その他への 影響
ダクルインザ+スンベツラ ダクラタスビル+アスナプレビル (ブリストル・マイヤーズ)	2014年 9月3日	85%	92%	43%	要注意薬: リファンピジン、セイウオキリソウ	ALT等の上昇、血小板減少、間質性肺炎の例あり
ハーボニー ソホスビル+レディパスビル (ギリアド)	2015年 9月1日	99%	耐性に関係なく 99%	eGFR ≤ 30% 及び透析患者 禁忌* ¹	アミオダロン等循環器系薬に要注意、例: リファンピジン、セイウオキリソウ	
ヴィキラックス オムビタスビル+パリタプレビル (アッヴィ)	2015年 9月28日 (承認)	95%	98%	85%	Ca拮抗剤との併用薬禁、例: アムロジウム	肝硬変患者の場合、肝障害例あり
ダクラタスビル+アスナプレビル +ベクラプレビル (ブリストル・マイヤーズ)	2016年 以降	96%	98%	92%		黄疸を伴う肝障害例あり
エルバスビル+グラゾプレビル (MSD)	2016年 以降	98%	99%	98%		

*¹ eGFR: 推算糸球体濾過値(estimated glomerular filtration rate)/腎機能評価値 *² 下段2行グレーの部分は近い将来認可予想(治験中・未発売)

*³ 虎の門病院熊田博光先生(講演)資料より(TLCにて一部BMS社、ギリアド社、アッヴィ社の資料内容追加・加味し、編集改変)

CASE presentation - ビキラックス投与時



PTV/r - CYP3A4/5で代謝される。rはCYP3A4及びBCRPの阻害作用を有する。

CYP3A、P-gp、BCRP、OATP1B1/1B3を基質とする薬剤との併用はこれら薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがあるため、用量調節や十分な観察を行うこと。

パリタプレビル及びリトナビルは主にCYP3A4/5で代謝される。リトナビルはCYP3A4及びBCRPの阻害作用を有する。

CYP3A、P-gp、BCRP、OATP1B1/1B3を基質とする薬剤との併用はこれら薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがあるため、用量調節や十分な観察を行うこと。

薬剤	n	AUC比 (使用 / 非使用)	Cmax (使用 / 非使用)
シクロスポリン 10 単回	12	4.280 (3.656, 5.009)	0.825 (0.724, 0.940)
タクロリムス 0.5 単回	11	85.813 (67.875, 108.491)	4.267 (3.491, 5.216)

83

CASE presentation - ビキラックス投与時

64歳 男性 身長 172.0 cm 体重 61.4 kg

原疾患: 糖尿病性腎症

既往歴: C型肝炎、糖尿病、有棘細胞癌

内服薬: タクロリムス徐放性製剤 (TAC)、ミゾリビン、メチルプレドニゾロン
ラベプラゾール、フェブキソスタット、エンテカビル

2009年9月より血液透析を

2014年3月に他院にて生体腎移植

移植前よりHCV陽性であり、当院で治療を行うこととなった

OBV/PTV/r 併用により **TACは約85.8倍、CSAは約4.3倍に上昇するため**

TAC のままでの投与量調整は困難と考え、**CSA 150 mg/dayへ変更した**

その後はCyAトラフ値のモニタリングを行い投与量の調整を行った

血中濃度変動による有害事象なく投与6週間後にHCV-RNAの陰性化を確認

84

CASE presentation - ビキラックス投与時

CSAトラフ値推移

OBV/PTV/r

9週間で投与終了

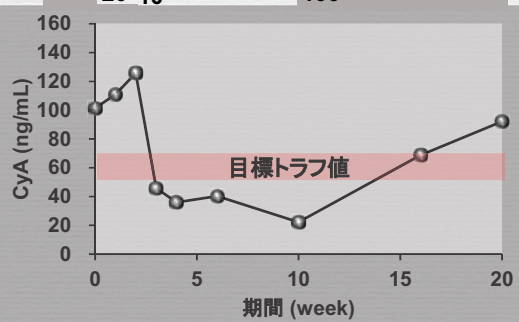
CyA (mg)

150

20

10

100



目標トラフ値にするための投与量

||

目標トラフ値 × 投与量 ÷ 実測トラフ値

投与時 ÷ 投与前 = **0.17**投与後 ÷ 投与時 = **5.06**

85

Take home message

腎移植後有害事象が起きたら

患者自身の問題を探す

治療介入 (Diet, 治療薬)

新規の併用薬をチェック

TDMを行い、免疫抑制薬の血中濃度を確認

免疫抑制薬の減量、中止、変更

86