

特集：腎移植

腎移植後の免疫抑制薬と生活習慣病

守山 敏樹

はじめに

腎移植の進歩に伴って、移植患者の予後はグラフト成着、生存率いずれの面でも大きく改善し、移植後長期にわたる全身管理の重要性が高まり、生活習慣病に対する配慮は欠かすことができないものとなってきた。わが国では、慢性的なドナー不足もあり、グラフトの長期成着に対する必要性は欧米諸国のそれを上回るものがある。海外での報告では、腎移植後の心血管疾患の発症率は健常人の50倍にも上るとされ¹⁾、移植患者の死因の半数以上は心疾患、脳血管などで占められている(図1)²⁾。また、わが国でも同様の傾向が認められる。言うまでもなく、これらの動脈硬化性疾患の発症・進展には高血圧、脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病が深く関与しており、その適切な管理が予後改善にとって重要である。移植患者が継続的に服用する免疫抑制薬は、これらの生活習慣病発症を促すものが多く注意が必要である。

本稿では、移植後の生活習慣病について、免疫抑制薬の関与を中心に解説する。

近年使用される免疫抑制薬とその副作用一覧

表1に、維持療法期以降に用いられる免疫抑制薬一覧および、それぞれの薬剤の代表的な副作用を示す³⁾。なお、いずれの免疫抑制薬においても感染症の新規発症・増悪については注意を払う必要がある。また、頻用される免疫抑制薬の組み合わせでしばしば認められる異常について表2に示す。ここに見られるように、患者の病態に応じた免疫抑制メニューの選択も考慮することが、生活習慣病への対応にとって重要と考えられる。

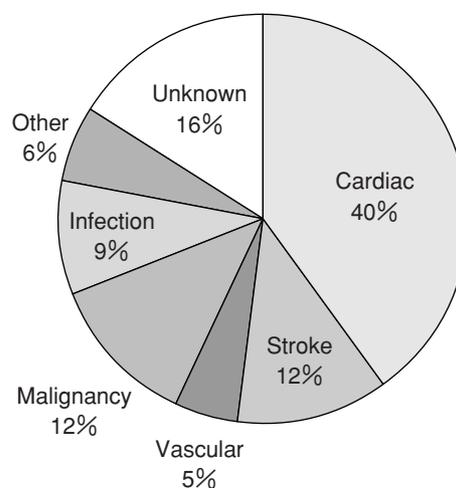


図1 腎移植患者の死亡原因
1984～1998年に初回の腎移植が実施された1,260例中の死亡例192例を対象に分析した。(文献2より引用)

高血圧

高血圧(140/90 mmHg以上)の頻度は免疫抑制薬の種類、移植後の年数などにより異なるが、概ね腎移植患者の50～80%程度に認められる、最も頻度の高い合併症の一つである。また移植後、腎機能が低下するほど血圧の上昇が認められる。腎移植患者での腎機能によるCKDのステージごとの血圧は、ステージ1(GFR>90 mL/min)の平均収縮期血圧120 mmHgから、腎機能低下に伴ってステージ2(GFR:60～90 mL/min)で131 mmHg、ステージ3(GFR:30～59 mL/min)で133 mmHg、ステージ4(GFR:15～29 mL/min)で139 mmHgと上昇することが示されている⁴⁾。移植後高血圧の原因は多因子であり、1)ステロイドやカルシニューリン阻害薬(CNI)などの免疫抑制薬の影響、2)移植腎機能障害(chronic allograft nephropathyなど)、3)腎動脈狭窄(native kidneyまたは移植腎)などがあげられる²⁾。特にシク

表 1 免疫抑制薬による副作用および併発症

一般名	腎毒性	高血圧	高脂血症	糖尿病 (PTDM*)	胃腸障害 (下痢・腹痛など)	その他
シクロスポリン	+++	+++	++	++	+	神経毒性(振戦など), 多毛, 歯肉肥厚, リンパ増殖症状など
タクロリムス	+++~++	++	++~+	+++	+	神経毒性(振戦など), リンパ増殖症状など
ステロイド薬		++	++	+++		大腿骨頭壊死, 白内障・緑内障, 消化性潰瘍など
アザチオプリン					+	骨髄機能抑制, 肝障害, 脱毛など
ミゾリピン					+	骨髄機能抑制, 肝障害, 脱毛など
ミコフェノール酸モフェチル					+++	骨髄機能抑制など

*PTDM: post-transplant diabetes mellitus 移植後糖尿病

(文献 3 より引用, 一部改変)

表 2 免疫抑制薬の種類と心血管リスクファクター

Combination	高血圧	糖尿病	脂質異常症
アザチオプリン+プレドニン	+	+	+
アザチオプリン+プレドニン+シクロスポリン	+++	++	+++
MMF+プレドニン+シクロスポリン	+++	++	+++
アザチオプリン+プレドニン+タクロリムス	++	+++	++
MMF+プレドニン+タクロリムス	++	++	+
MMF+プレドニン+シロリムス	+	+	+++

MMF: ミコフェノール酸モフェチル, +: least association, +++: greatest association

ロスポリンの導入後, 高血圧の頻度がそれまでの 40~50% から 80% 前後へと増加したことから, CNI の影響が大きいと推測される。CNI でもタクロリムスは血圧に対する影響が少ないとされている。その機序としては, CNI によるレニン-アンジオテンシン系亢進, 交感神経活性亢進などによる全身血管抵抗増加, また腎局所では輸入細動脈優位の収縮などが関与するものと想定されている。また, シクロスポリンには尿細管レベルでの Na 再吸収亢進作用も示唆されており, 体液過剰に傾けることで血圧上昇をきたす可能性も考えられる⁵⁾。

脂質異常症

脂質異常症は移植後に高頻度に認められる。維持透析中の脂質異常から移植後の脂質異常ではパターンの変化があることが指摘されている。腎不全患者においてはトリグリセライドの増加, HDL コレステロールの減少が生じる。腎移植患者においては, 主に LDL の増加により総コレステロールが増加⁶⁾, 酸化 LDL も増加している⁷⁾。HDL コレステロールは通常正常か高値であるが, HDL₂ 分画中のコレ

ステロール濃度は減少しており, HDL の冠血管保護効果は乏しいとされる⁸⁾。

脂質異常の成因は多因子であり, 食事, 免疫抑制薬などの薬剤, 糖尿病, 蛋白尿などが関与している。多くの腎移植患者は移植術後に透析中の食事制限から解放され体重が増加する。脂質異常症を生じる免疫抑制薬としてステロイドとシクロスポリンが重要である。ステロイドやシクロスポリンなどの免疫抑制薬による高脂血症発生のメカニズムは図 2 のように考えられている⁶⁾。シクロスポリンは胆汁酸合成経路に重要な役割を果たしている 26-hydroxylase を阻害し, 胆汁酸の合成を減らすことにより, コレステロールの腸管への輸送を阻害する。また LDL 受容体と結合し, 血清 LDL コレステロール値を増加させる。さらに hepatic lipase 活性を増強し, lipoprotein lipase 活性を減らすことにより VLDL と LDL が上昇する。

ステロイドは体重増加をきたし, インスリン抵抗性を惹起し, 肝での VLDL 合成を促進し, コレステロールとトリグリセライドを増加させる。また acetyl-CoA carboxylase と free fatty acid synthetase の活性を高め, VLDL の肝での合成を増加し, LDL 受容体を down regulate する。さらに

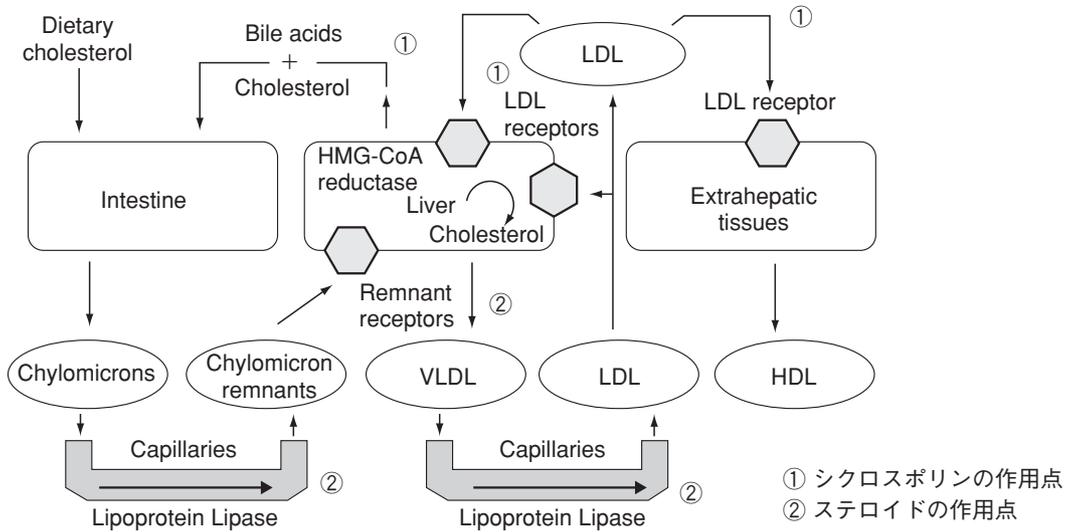


図 2 外因性経路

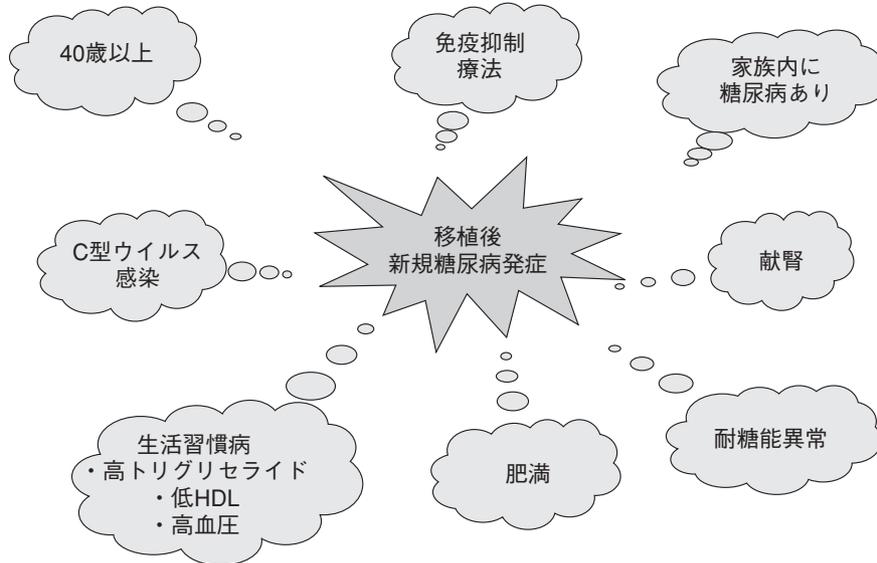


図 3 移植後新規発症糖尿病のリスクファクター

HMG-CoA 還元酵素の活性を増加し lipoprotein lipase を阻害する^{9,10)}。この結果、総コレステロール、トリグリセライド、VLDL は増加し、HDL は減少する。移植後免疫抑制でプレドニンの有無の影響を検討した報告では、プレドニン使用群での脂質異常(LDL>100 mg/dL)の出現頻度は 50% で、プレドニン不使用群の 30% と比較して有意に大きかった¹¹⁾。

また、わが国ではいまだ使用が認められていないが欧米で移植後の免疫抑制に用いられるラパマイシンでも、中性脂肪、総コレステロール値の上昇が知られている¹²⁾。

耐糖能異常・糖尿病

腎移植後発症の糖尿病(PTDM)は腎移植後の長期管理のなかで、長期成着、長期生存に悪影響を及ぼすものとして注目されている。その発症危険因子は多因子であり(図 3)¹³⁾、肥満、年齢(>40 歳)、糖尿病家族歴、耐糖能異常、メタボリックシンドロームなど、非移植患者での 2 型糖尿病危険因子に加えて、移植患者に特有な因子として免疫抑制薬使用があり、また最近、移植前 C 型肝炎の存在が発症と強く関係することが示され注目を集めた。ここでは免疫抑制薬と耐糖能異常・糖尿病の関連につき述べる¹³⁾。

免疫抑制薬のなかではステロイドの関与が最も大きいと

される。グルココルチコイドの効果は用量依存性とされ、プレドニン 0.01 mg/kg/日の増加によって PTDM のリスクは 5%増加, IGT のリスクは 4%増加するとされている¹⁴⁾。また, CNI も移植後の糖尿病発症率増加と関連している。膵臓β細胞への直接毒性が想定されている。シクロスポリンとタクロリムスの比較では, 種々の臓器の移植患者での検討で, タクロリムスは耐糖能異常および糖尿病のリスクがシクロスポリンより高いことが示されている¹⁵⁾。成人腎移植患者における検討で, 糖尿病の発症リスクは移植後 1 年でタクロリムスはシクロスポリンと比較して最大 5 倍高いとされる¹³⁾。タクロリムスのトラフが高いことがリスクを高めることがわかっている。最近の報告では, この 10 年間のインターバルで PTDM 発症のリスクは半減したが, その主な原因は免疫抑制薬使用量の減少にあるとのことである¹⁶⁾。

高尿酸血症・痛風

腎移植患者は単腎であり, 腎機能も多くの場合 subnormal であり, 高尿酸血症の頻度は高いことが知られている。腎移植患者においては腎機能低下以外にも種々の因子が高尿酸血症の発症に関与するが, 免疫抑制薬の関与としては, シクロスポリンによる影響が大きいとされる。シクロスポリンによる高尿酸血症発症のメカニズムに関しては多くの研究があり, シクロスポリン投与時に尿酸クリアランスの低下が認められることは概ね一致しているが, さらに詳細な尿細管での尿酸排泄・再吸収過程へのシクロスポリンの影響については一定した見解には至っていない¹⁷⁾。タクロリムスの高尿酸血症に対する影響については検討が少ないが, シクロスポリンとの比較で差を認めないとの報告もみられる¹⁸⁾。また, プリン代謝拮抗薬の一種ミゾリビンはわが国で開発され, その使用もわが国に限られているが, 腎移植においても用いられる。高尿酸血症をきたすことが知られており¹⁹⁾, 移植患者での使用時に高尿酸血症をみたらミゾリビンの関与も考慮する。

関連事項として注意点を述べると, プリン代謝拮抗薬であるアザチオプリンはその代謝酵素がキサンチンオキシダーゼであり, 高尿酸血症治療薬のアロプリノールにより阻害を受けるため, 薬物相互作用がみられ, アロプリノール投与により血中濃度上昇が生じて副作用が出やすくなる。よって, アザチオプリン投与中の移植患者における高尿酸血症治療ではアロプリノールの使用は禁忌である。

おわりに

腎移植後の全身管理において, 生活習慣病に対する留意点につき, 免疫抑制薬の関与を中心に解説した。治療法については誌面の制約から触れていない。

文 献

- Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006 ; 82 : 603-611.
- Kavanagh D, Morris ST, Northridge DB, Rodger RS, Jardine AG. Electrocardiogram and outcome following renal transplantation. *Nephron* 1999 ; 81 : 109-110.
- Kuypers DR, Vanrenterghem YC. Tailoring immunosuppressive therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 2051-2054.
- Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 262-269.
- De Nicola L, Libetta C, Memoli B, Bellizzi V, Colucci G, Imperatore P, Taccone W, Oriente L, Sepe V, Conte G. Acute renal and immunological effects of low-dose cyclosporin in humans. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 : 1739-1744.
- Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 1997 ; 63 : 331-338.
- Ghanem H, van den Dorpel MA, Weimar W, Man in' T Veld AJ, El-Kannishy MH, et al. Increased low density lipoprotein oxidation in stable kidney transplant recipients. *Kidney Int* 1996 ; 49 : 488-493.
- Ettinger WH, Bender WL, Goldberg AP, Hazzard WR. Lipoprotein lipid abnormalities in healthy renal transplant recipients : persistence of low HDL₂ cholesterol. *Nephron* 1987 ; 47 : 17-21.
- Chan MK, Varghese Z, Moorhead JF. Lipid abnormalities in uremia, dialysis and transplantation. *Kidney Int* 1981 ; 19 : 625-637.
- Becker DM, Chamberlain B, Swank R, Hegewald MG, Girardet R, et al. Relationship between corticosteroid exposure and plasma lipid levels in heart transplant recipients. *Am J Med* 1988 ; 85 : 632-638.
- Gallon LG, Winoto J, Leventhal JR, Parker MA, Kaufman DB. Effect of prednisone versus no prednisone as part of maintenance immunosuppression on long-term renal transplant function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1029-1038.
- Kasiske BL, de Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir MR, Wilkinson A. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008 ; 8 : 1384-1392.
- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, van der Woude FJ, Wheeler DC ; International Expert Panel. New-onset diabetes after transplantation : 2003 International consensus guidelines. *Proceedings*

- of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003 ; 75 (Suppl 10) : S53-24.
14. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrøm J, Leivestad T, Egeland T, Fauchald P. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997 ; 64 : 979-983.
 15. van Hooff JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM. Tacrolimus and posttransplant diabetes mellitus in renal transplantation. *Transplantation* 2005 15 ; 79 : 1465-1469.
 16. Valderhaug TG, Hjelmsaeth J, Rollag H, Leivestad T, Røislien J, Jenssen T, Hartmann A. Reduced incidence of new-onset posttransplantation diabetes mellitus during the last decade. *Transplantation* 2007 ; 84 : 1125-1130.
 17. Clive DM. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 974-979.
 18. Kanbay M, Akcay A, Huddam B, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M. Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2005 ; 37 : 3119-3120.
 19. Ishikawa I, Maekawa S, Saito T, Horiguchi T, Shinoda A, Ishii H. Mizoribine-induced hyperuricemia. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1986 ; 28 : 1353-1357.