

特集：尿細管間質性腎障害

各論：尿細管間質性腎障害の最近の話題

カルシニューリン阻害薬による腎障害 移植腎障害

武田朝美 両角國男

はじめに

カルシニューリン阻害薬(CNI)はシクロスポリン(CyA)もタクロリムス(TAC)も、それぞれに対応するイムノフィリンと結合し、カルモデュリン A/B とカルシニューリンと結合した 5 量体となることで細胞内情報伝達機構の重要因子である脱リン酸化を阻害し、T リンパ球の活性化に不可欠な IL-2 遺伝子の転写を阻止して免疫抑制作用を発揮する。CyA と TAC の主たる免疫抑制作用機序は同一であり、カルシニューリンが関与する機能に関連する副作用は同一となる。その代表が腎機能障害であり、CNI の最大の副作用としてよく知られている¹⁾。移植腎においては濃度依存性に出現する急性腎障害は少なくなっているが、慢性腎障害の移植後長期経過に及ぼす影響はいまだ大きく危惧されている²⁾。

CNI 腎障害の機序

CyA 急性腎障害(腎毒性)についてはいくつかの知見が得られている。CyA 使用による腎機能低下の本質は、腎血流低下機序すなわち輸入細動脈の収縮である。CyA を投与したラットの糸球体血管鑄型を作製すると、きわめて高度な輸入細動脈の収縮と糸球体係蹄の虚脱が起きている。また CyA を投与した動物実験によると、全身の末梢血管抵抗決定に関与する小動脈と比較し明らかに腎臓の輸入細動脈には強力な収縮が生じている。この輸入細動脈の収縮機構については、レニン・アンジオテンシン系の関与、プロスタグランジン系の変化、NO の関与、エンドセリンや交感神経系の関与などが示されてきた。また、CyA 急性腎毒性

の病態として、細胞内情報伝達機構との関連からも解析されてきた。CyA 存在下の血管平滑筋細胞(メサンギウム細胞)内では細胞膜の組成変化によりカルシウム流入が増加し、同時に粗面小胞体からのカルシウム流出のため細胞内カルシウム濃度が上昇している。そこに細胞内アラキドン酸代謝の変化によりプロスタグランジン E2 の産生低下となり、強力な血管収縮が生じる。この細動脈収縮(=腎血流量低下=糸球体濾過量低下=腎機能障害=急性腎毒性)は、TAC でも同様である。TAC の実験で、カルシニューリンをブロックすることで腎毒性が生じないことが報告されているため、CNI の腎毒性(=細動脈収縮)にもカルシニューリンの関与が重要と思われる。輸入細動脈を収縮させるすべての刺激に対し CNI 投与下ではより強い反応が生じるため、その結果として腎血流低下と高血圧が発症する。CNI の投与量減少(血中濃度低下)に従いこの反応は減弱していく。

CNI 慢性腎毒性の成因については不明なことも多いが、急性腎毒性の機序と関連性があることは確かである。現在までのところ、TAC より長期間の使用例が多い CyA での解析が多く行われてきた。その結果、慢性腎毒性の病態は、長期間にわたり反復持続する腎内細小動脈の収縮の影響と、血管内皮細胞傷害および間質線維化促進状態が重要と考えられている。血管収縮に伴って出現する間質線維化の進展には、オステオポンチン、各種ケモカイン、TGF- β の過剰発現が関与するとされ、特に TGF- β は、局所でのアンジオテンシン II 濃度を上昇させ NO の産生を低下させる。マウスの実験で抗 TGF- β 抗体が CyA 腎症進展を減弱させたことから、TGF- β の関与は大きいと考えられる。また、CyA によるアポトーシスの誘導も間質線維化進展に関与している³⁾。以上の関係を図 1 に示す。

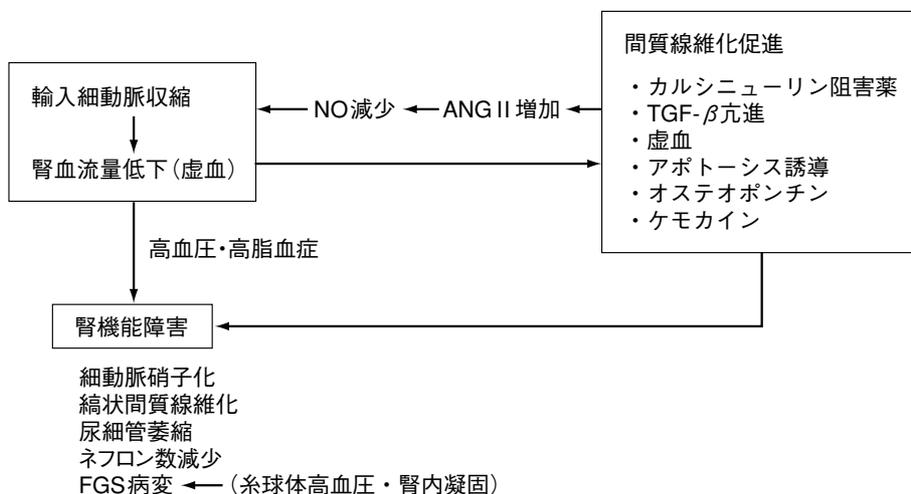


図 1 CNI 慢性腎障害機序

CNI 急性腎障害の臨床

腎移植への CyA 臨床応用の初期には 16~18 mg/kg/day の大量が使用され、激しい急性腎毒性(急性血管毒性)や溶血性尿毒症性症候群による著しい移植腎機能低下例もみられた。その後、CyA の体内薬物動態が明らかになって 8~10 mg/kg/day の中等量使用時代を経て、最近の薬物血中濃度管理を行う低用量時代となり、急性腎毒性は劇的に減少した。最近の CNI の使用法は、中等量から少量で血中濃度モニタリングがしっかりと行われているため、急性腎毒性が問題となる症例は稀であるが、CNI 腎障害の誘因や増悪させる多くの因子が知られており注意が必要である。

CNI による急性腎障害の病態は腎血流量の減少であり、CNI の投与下では程度の差はあるものの常に機能的腎障害として存在している。CNI が選択的に輸入細動脈収縮を起こすための腎血流量低下は血清クレアチニン値上昇、糸球体濾過量(GFR)減少として現われる。CNI 投与量が多く高い血中濃度を示すときにはより高度な血管収縮を生じ、腎機能低下も強くなり血清クレアチニン値が上昇する。急性腎毒性の予防には、血中濃度モニタリングとクレアチニン値のフォローが重要である。

CNI 血中濃度の理解として免疫抑制効果は AUC に最も相関する。CyA のマイクロエマルジョン(ネオーラル®)では、AUC₀₋₄、あるいはピーク値、C₂値などが免疫抑制効果の指標となり、トラフ値が副作用予防の指標になるとされているが、おおよその目安になるといった理解が妥当である。移植施設ごとに腎移植後導入期、維持期の濃度目標値が設定されている。TAC は CyA ほどトラフ値に対してピーク値が高くないためトラフ値でのモニタリングが

行われることが多いが、AUC₀₋₄ を重視する施設も多い。

CNI 慢性腎障害の臨床的重要性

CNI 慢性腎障害の頻度を腎以外の臓器移植患者で詳細に検討したレポートがある。88%の患者にカルシニューリン阻害薬が投与(CyA 60%, TAC 28%)され、3年の経過で17%の患者が慢性腎不全(eGFR < 30 mL/min/1.73 m²)となり、腎障害のない患者と比較して4.6倍の死亡率であった⁴⁾。慢性腎不全の危険因子にはカルシニューリン阻害薬、高齢、移植前の低eGFR、女性、移植後急性腎不全の既往、糖尿病や高血圧を基礎に持つ患者が示され、慢性腎不全患者の29%は末期腎不全に至って腎代替療法を受けた⁵⁾。腎移植以外の移植患者においても、CNI 腎障害は頻度が高くQOLに大きな影響を及ぼしている。しかし、ほかに代替のない生命にかかわる移植治療であり、拒絶反応を起こさないことが最重要であるため、CNI 慢性腎障害は副次的な意味しかもたず腎移植とは異なっている。移植腎機能を長期的に維持することを目的とする腎移植においては、拒絶反応の抑制に次いでCNI 慢性腎障害を避けることは重要な意味を持っている。

CNI 慢性腎障害の臨床経過に特異的なものはない。進行性に悪化する経過を示す例では、ゆっくりとした腎機能低下と高血圧を示してくるが⁶⁾、臨床的に腎機能低下もなく、尿細管機能障害や高血圧もなく、腎障害が潜行することも多い。したがって、CNI 腎症の診断と他の原因による腎機能低下との鑑別には腎生検による病理学的な検索が不可欠である。慢性に移植腎機能低下を伴う移植腎間質尿細管障害は間質線維化と萎縮尿細管を主体とし、古くは「いわゆる

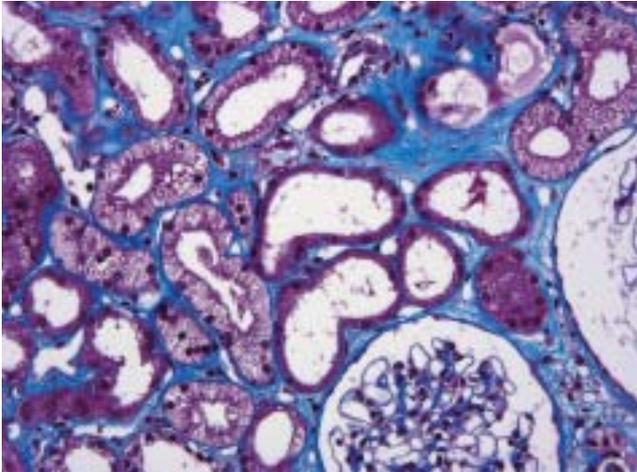


図 2 CNI 急性腎障害で見られる直部近位尿細管の isometric vacuolization

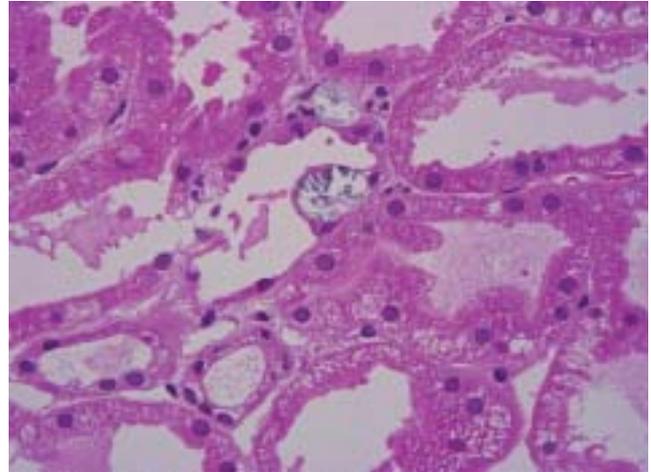


図 3 遠位尿細管細胞内の微小石灰沈着

慢性拒絶反応」とされ、最近まで慢性移植腎障害(chronic allograft nephropathy : CAN)として包括されてきた。慢性に移植腎機能障害を引き起こしてくる病態を病理学的に検討することは移植腎予後にとって重要である。免疫学的拒絶反応が存在するのか、CNI 慢性腎障害が主体であるのか、病理組織像から正しく診断することが治療方針を決定することになる。

CNI 腎障害の病理所見

CNI 腎障害の病理像について、病変の起こってくる部位からその特徴をあげる。

1. 間質尿細管病変

移植後早期など CNI 投与量が多い(CNI 血中濃度が高い)時期に腎機能低下を示す急性腎毒性は、形態学的特徴より急性尿細管障害(CNI toxic tubulopathy)とも呼ばれる⁷⁾。直部近位尿細管に出現しやすい特徴的な細かい均質な微細空胞(isometric vacuolization)(図 2)と曲部尿細管に多い巨大ミトコンドリアである尿細管細胞内封入体が診断に有用である。遠位尿細管部における微小石灰化の出現も診断の補助となる(図 3)。しかし、急性尿細管障害の形態像は CNI 急性毒性に特徴的ではあるが特異的な変化ではない。例えば、微小石灰化は急性尿細管壊死のときにも出現する。尿細管内の均質な空胞は主に小胞体の拡張により生じ、形態学的には高浸透圧性腎障害(osmotic nephropathy)との鑑別は難しい。

慢性腎障害においては、後述する細動脈病変に縞状の間質線維化(striped form fibrosis)と萎縮尿細管を伴ってくる

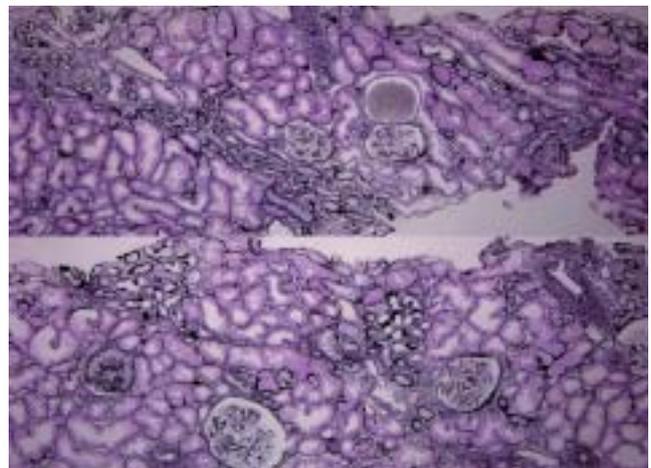


図 4 髓放線部に認められる縞状線維化・萎縮尿細管

のが特徴とされ、髓放線部に認められる(図 4)。髓放線障害(medullary ray injury)を認める移植腎生検組織では、その原因検索として CNI 腎障害も念頭におくべきである⁸⁾。IF/TA(interstitial fibrosis and tubular atrophy)として包括される組織像においても、髓放線障害、尿細管病変、細動脈・糸球体病変の有無の検討から CNI 慢性腎障害を鑑別診断していかなければならない。

2. 細動脈・糸球体病変

CNI による細動脈・糸球体病変は、内皮細胞障害から引き起こされる血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy : TMA)病変を基礎としている。最近では臨床的に HUS/TTP を呈するような高度な TMA 病変を経験することは少ないが、急性腎障害において壊死性血栓性細動脈病変、糸球体血栓や内皮細胞障害を認めることは多い。血管内皮細胞の腫大や泡沫細胞の侵入を伴って中膜細胞の空胞

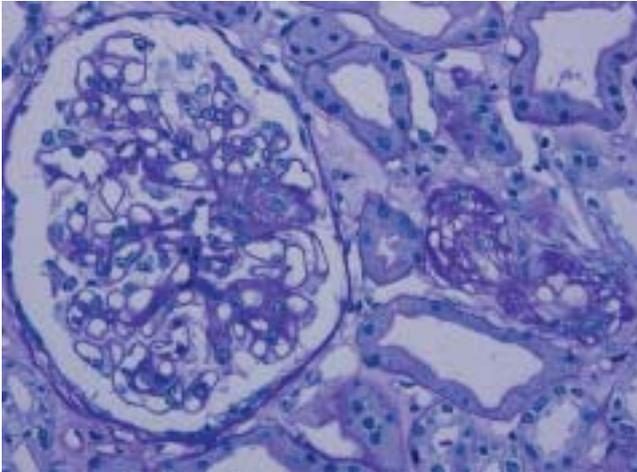


図 5 CNI 急性腎障害での細動脈病変

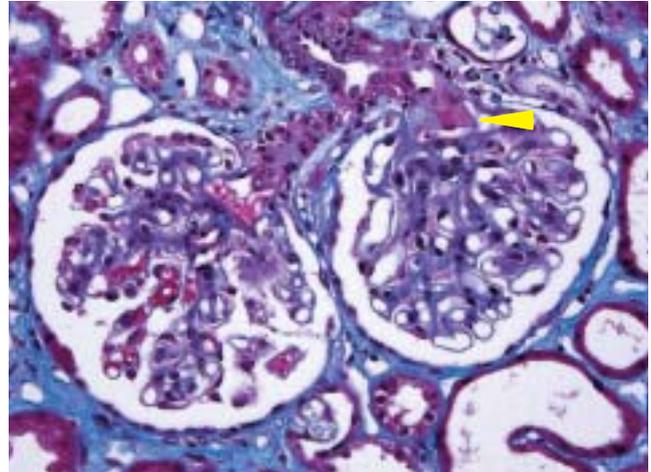


図 6 図 5 と同一症例：血管極に見られる内皮細胞の増生と血栓形成(矢印)

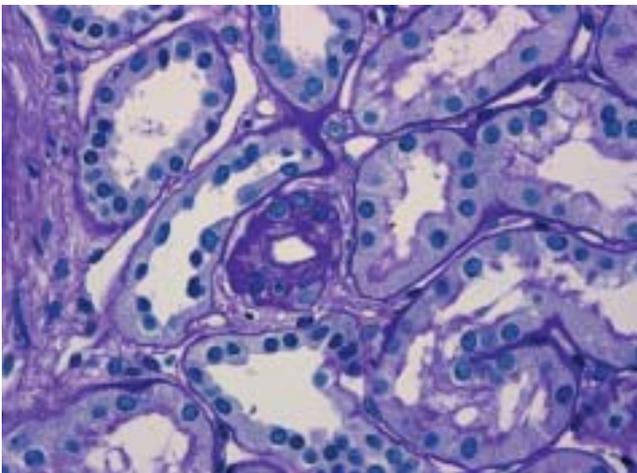


図 7 CAA の典型像

内膜下の hyalinosis と中膜細胞に置き換わるように連なる蛋白様物質の沈着をみる。

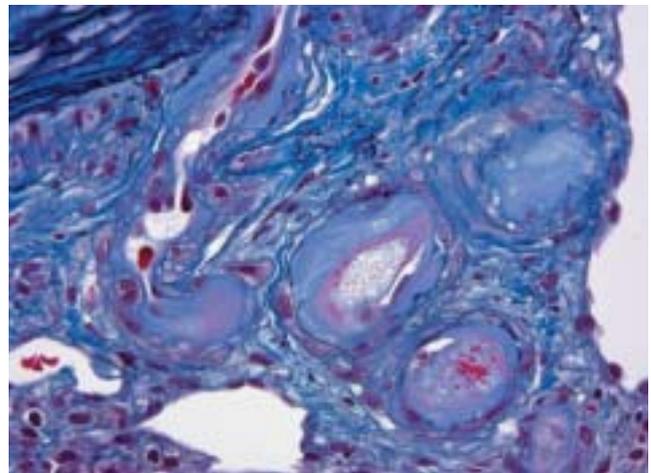


図 8 高度に進展した CAA

内膜下に多量のムチン様蛋白質の沈着があり、血管腔は閉塞に至る。

変性や壊死性変化を呈してくる(図 5)。特徴的な血管極内皮細胞の増生性病変や血栓形成を認める(図 6)。移植後早期の CNI 血中濃度の高い時期には、移植腎機能障害を示さないプロトコル生検において血栓性病変を認めることも経験する。

長期間にわたる CNI 機能性血管障害から細小動脈や糸球体に形態学的変化を起してくるのが CNI 腎症であり、間質線維化と萎縮尿細管を伴ってくる。最も特徴的な病変が CNI 慢性細小動脈症(CNI associated arteriopathy: CAA)である(図 7)⁹⁾。CAA は TMA の一型であり、長期間にわたる潜在的な血管内皮細胞障害に伴う病変である。CAA の初期像は、細動脈の中膜平滑筋細胞の膨化・空胞化

であり、進行すると平滑筋細胞に強い変性壊死を認め、同部に血漿蛋白が滲出して球状・紡錘型に沈着し、連続すると首飾り様の所見を呈する。また血管内膜下にも同様な蛋白沈着(hyalinosis)を伴い、免疫蛍光抗体法によるとこの蛋白成分には IgM, C3, C1q が含まれる。血管炎所見はない。CAA では、中膜平滑筋細胞の変性壊死と中膜内への血漿蛋白の滲出の存在が鑑別に有用であり、最近のパンフ分類ではこの中膜病変を伴う細動脈病変を aah として提唱している。高度に進展した CAA では、中膜細胞が変性消失し、内膜下にムチン様の物質が多量に沈着して血管腔を狭小化・閉塞してくる(図 8)。

慢性 CNI 腎障害として出現する糸球体病変は、巢状糸球

体硬化性病変と糸球体上皮細胞の変化，内皮下の拡大や基底膜の不規則な二重化病変など慢性 TMA に類似した糸球体病変が注目されている。慢性活動性抗体関連型拒絶反応の糸球体病変である chronic transplant glomerulopathy (TPG) も同様に持続反復する内皮細胞障害によって引き起こされ，CNI 腎症の糸球体病変との鑑別を要する。TPG は移植糸球体炎を伴って糸球体全体(global)に内皮細胞および基底膜病変を呈してくるものであり，CNI 腎症では巣状および分節性の糸球体病変で，必ず高度な CAA を伴っている。

CNI 腎症を防ぐための CNI 使用方法

CNI 腎症の成因としてレニン・アンジオテンシン系の関与はよく知られ，動物実験ではアンジオテンシンを抑制する薬剤の効果は高い。臨床的にも高血圧を呈してくることが多く，また，ACE 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬によりアンジオテンシン II を阻害することで CyA 腎症の間質線維化を抑制できるとの報告があり，広く使用されてきている。しかし，現時点ではアンジオテンシンを抑制することでどこまで CNI 腎症の発症を抑制，進行を阻止できるかのデータは少ない。動物実験では，fish oil, Ca 拮抗薬など多くの血管拡張性薬剤やプロスタグランジン製剤にて CNI の腎障害を阻止できたとする報告があるが，臨床的な有効性の報告は少ない。今後は，TGF- β の抑制に作用する薬剤とアンジオテンシン II の抑制が主体となっていくだろう。CNI の免疫抑制作用を必要十分に発揮させ，副作用を最小に抑えるように使用していくことが基本である。

おわりに

腎移植における CyA の臨床使用は 30 年近くなり，TAC

も 18 年になろうとしている。われわれは十分に臨床経験を積んできており，CNI の腎障害を正しく理解し，診断し，腎移植臨床に貢献してきた。これからも腎移植において重要な主たる免疫抑制薬としての CNI をうまく使いこなしていきたいものである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003 ; 23 : 465.
2. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 481-508.
3. Thomas SE, Andoh TF, Pichler RH, Shankland SJ, Couser WG, Bennett WM, Johnson RJ. Accelerated apoptosis characterizes cyclosporine-associated interstitial fibrosis. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 897.
4. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 931.
5. Goldstein DJ, Zuech N, Sehgal V, Weinberg AD, Drusin R, Cohen D. Cyclosporine-associated end-stage nephropathy after cardiac transplantation : incidence and progression. *Transplantation* 1997 ; 63 : 664.
6. Williams D, Haragsim L. Calcineurin nephrotoxicity. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006 ; 13 : 47.
7. Mihatsch MJ, Thiel G, Ryffel B. Histopathology of cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 1988 ; 20 (3 Suppl 3) : 759.
8. Kobayashi A, Yamamoto I, Ito S, Akioka Y, Yamamoto H, Teraoka S, Hattori M, Tanabe K, Hosoya T, Yamaguchi Y. Medullary ray injury in renal allografts. *Pathol Int* 2010 ; 60 : 744-749.
9. Mihatsch MJ, Morozumi K, Strom EH, Ryffel B, Gudat F, Thiel G. Renal transplant morphology after long-term therapy with cyclosporine. *Transplant Proc* 1995 ; 27 : 39-42.