

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 ネフローゼ症候群維持療法の腎障害

小河原 悟*¹ 久野 敏*² 斉藤 喬雄*¹

はじめに

1980年以降、T細胞活性を抑制するカルシニューリン阻害薬(CNI)として移植領域に広く使用されたシクロスポリン(CyA)はネフローゼ症候群にも応用され、現在、頻回再発型、またはステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して保険適用となっている。もう一つのCNIであるタクロリムスについては、腎疾患では移植以外にループス腎炎のみが保険適用なので、ここではCyAを中心に述べる。CyAは他の免疫抑制薬とは異なりT細胞に特異的に働き、骨髄抑制などの副作用が少なく、この点においてはきわめて優れた薬剤である。しかし、血中濃度が上昇した場合や長期使用時に腎障害が発生し、併用薬との相互作用が問題となるほか、CyA中止後の再発率が高いことも指摘されている¹⁾。本稿では、CyAの腎への作用、ネフローゼ症候群におけるCyA腎毒性の特徴を述べ、そのような症例をいくつか提示したい。

CyAの腎毒性

CyAの腎での副作用は主に尿細管と血管に向けられ、初期には機能的変化にとどまるが、長期に及ぶと構造的変化をきたす。尿細管の機能障害としては、Mgイオンの再吸収抑制、カリウム、水素イオンの分泌抑制および尿酸排泄抑制などであり、これにより低マグネシウム血症、高カリウム血症、尿細管性アシドーシス、高尿酸血症をきたすが、可逆性である。構造的変化としては、空胞変性(図1)、巨大ミトコンドリア、小胞体拡張、単一細胞壊死、微小石灰化沈着などがみられる。一方、血管系については、その収

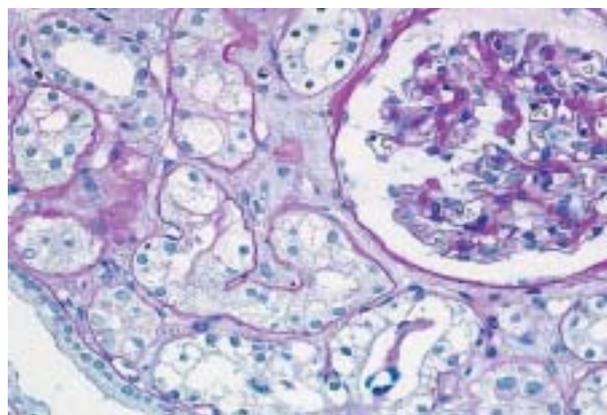


図1 尿細管の空胞変性

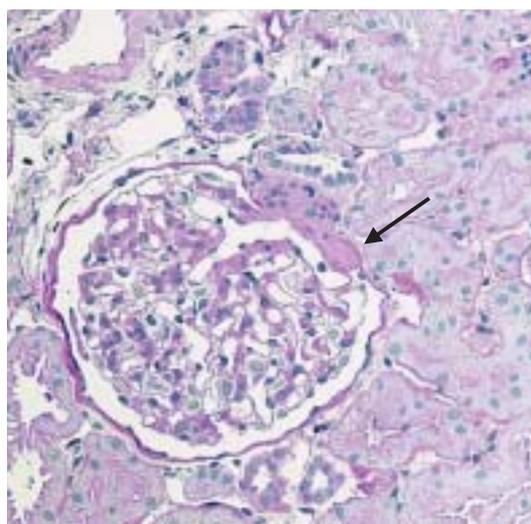


図2 輸入細動脈の硝子化

縮、特に輸入細動脈の収縮が腎血流量や糸球体濾過率の低下をきたし、血清クレアチニン、尿素窒素の上昇を示すが、やはり可逆性である。組織学的には輸入細動脈の硝子化(図2)に始まり、血管内皮や血管平滑筋の損傷を引き起こし、細動脈の閉塞をきたす。その結果、局在性の虚血、糸

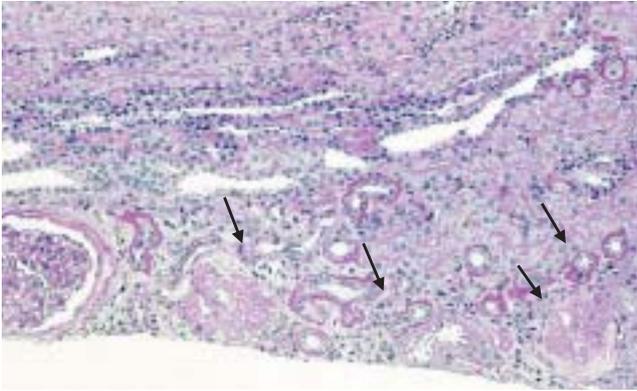


図 3 間質の線維化，尿細管の萎縮および全節性糸球体硬化

球体硬化，尿細管萎縮，そして特徴的な縞状の尿細管間質の線維化による不可逆性の変化に至る(図 3)²⁾。

ネフローゼ症候群における CyA の使用と腎障害

ネフローゼ症候群では，頻回再発型の場合，成人には 1 日量 1.5 mg/kg，小児には 1 日量 2.5 mg/kg を投与し，ステロイド抵抗性の場合成人には 1 日量 3 mg/kg，小児には 1 日量 5 mg/kg を投与することが用法上定められており，初期に大量投与し，徐々に漸減していく移植後治療とは異なり，比較的少量を継続して使用することが多い。したがって，移植時にみられるような急性の尿細管障害や血管障害，さらに糸球体にみられる血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy : TMA) などの発症頻度は低いが，CyA の使用が長期に及ぶと慢性の腎毒性病変である血管障害，尿細管間質障害や糸球体硬化が問題となる。このようなネフローゼ症候群における CyA の腎毒性については，小児例における反復腎生検例で報告されている。Inoue ら³⁾は，小児のステロイド依存性ネフローゼ症候群に対して 2 年間の CyA 投与を行い前後で腎生検像を比較したところ，臨床所見や腎機能には変化がなかったものの，糸球体硬化，血管障害，尿細管間質障害がそれぞれ 46, 38, 54 % 新たに加わったことから，反復腎生検の有用性を説いている。Iijima ら⁴⁾は CyA の投与期間に言及し，2 年未満では 11 %，2 年から 3 年未満では 58 %，3 年から 4 年未満では 63 %，4 年以上では 80 % に CyA に起因する尿細管間質障害がみられることを報告している。一方，小児の頻回再発型ネフローゼ症候群に対するマイクロエマルジョン型シクロスポリン (ネオーラル®) 治療の多施設共同研究の報告⁵⁾によれば，血中濃度を適切に設定することで，2 年後の腎生検では 8.6 % に軽度の腎障害がみられるに過ぎないこと

を報告している。これに対して成人においては，反復腎生検での結果を明確に示した研究はないが，腎障害は 2 年程度では発症の機会は少なく，用量を減ずれば 5 年程度まで使用可能と思われる。しかし，それ以上の期間については不明である。

CyA 関連病変とその鑑別診断

CyA に関連する組織病変は多彩であり，図 4 に示されているように，関連する液性因子と複雑に絡み合っているとされる⁶⁾。また，併用する薬物の影響，原疾患の再発，老化，糖尿病や高血圧などの二次性の腎障害の影響を受け，CyA 固有の腎障害との鑑別は困難であることが多い(表)。そこで，前述のような初期にみられる輸入細動脈の硝子化，尿細管の空胞変性，縞状の尿細管間質の線維化，尿細管の微小石灰化などの特徴を捉えて診断することが重要である。

CyA 腎毒性の危険因子

最も重要な CyA 腎毒性の危険因子は過度の CyA 血中濃度である。CyA が移植後に用いられた当初は投与量も多く，急性の腎毒性を多く経験したが，厳密に血中濃度を測定することにより急性腎毒性を回避することが可能である。また，より吸収の安定したマイクロエマルジョン製剤が使えるようになり，現在ではほとんど急性腎毒性を経験することはない。また，治療的薬物モニタリングの発達により，治療効果と相関する薬物血中濃度時間曲線下面積 (AUC) はトラフ値よりも投与後 2 時間値 (C2) と最も良い相関を示すことがわかっており⁷⁾，治療効果との関係においても，C2 値は重要と考えられる。厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班の診療指針では，臨床研究を基に C2 600~900 ng/mL が推奨されており，これにより，CyA の投与量を調整することで腎障害を抑制することができると思われる⁸⁾。

CyA は体循環に移行後は肝臓の CYP3A4, 5 で代謝され⁹⁾，P-糖蛋白 (ABCB1, MDR1) を介して胆汁中に排泄される¹⁰⁾。そのため CYP3A4, 5 を使う他の薬剤，例えばケトコナゾールを併用すると血中濃度が上昇する。また，CYP3A4, 5 そのものの遺伝子変異や発現を調節する遺伝子の変異がある場合¹¹⁾は，CyA の代謝が阻害され CyA の腎への曝露が過剰になることにより腎毒性の危険が増すことが知られている。さらに，P-糖蛋白に干渉する mTOR 阻害

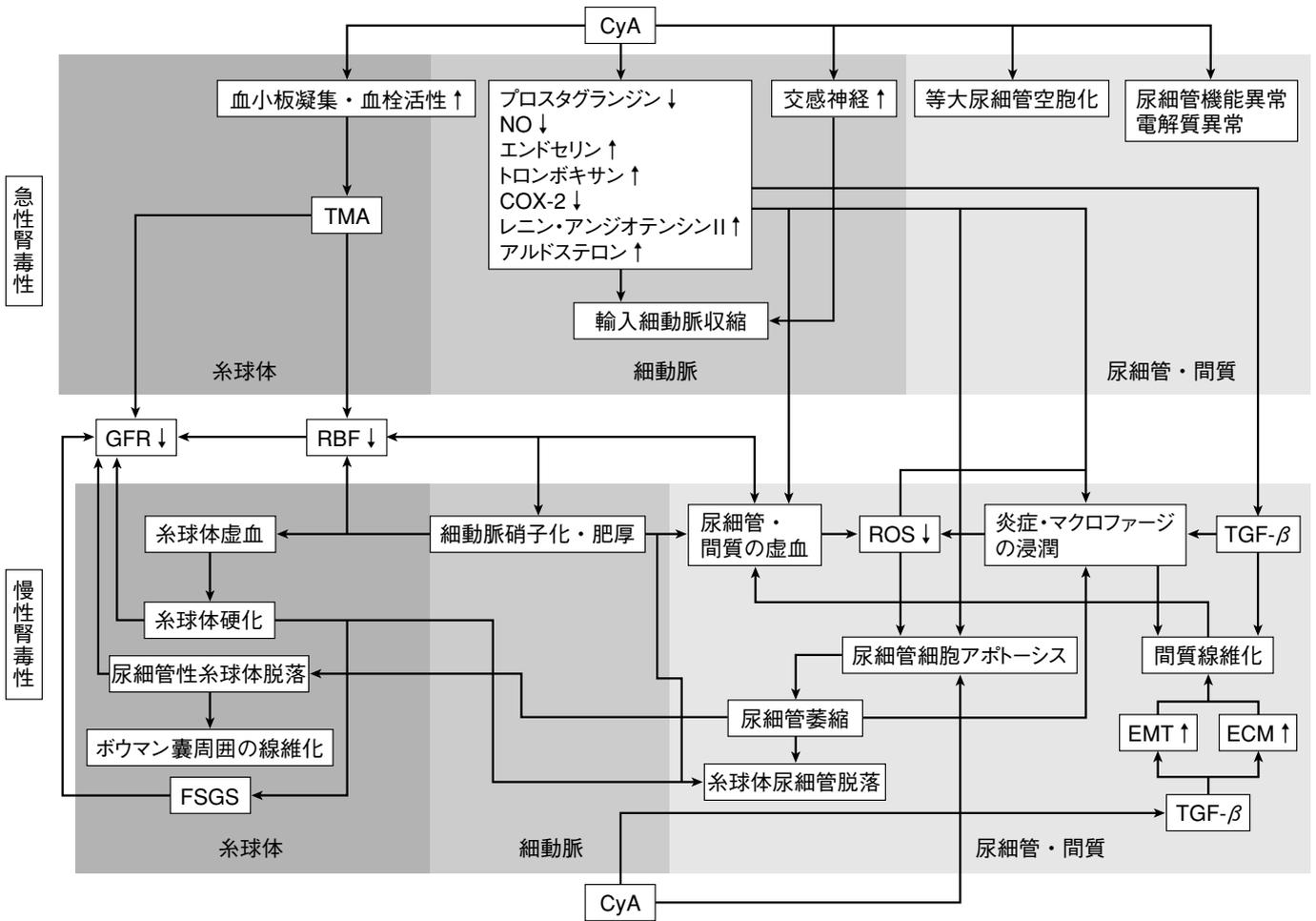


図 4 CyA 腎毒性のシェーマ

TMA : thrombotic microangiopathy 血栓性微小血管障害, EMT : epithelial mesenchymal transition 上皮-間葉形質変換, ECM : extracellular matrix 細胞外基質, ROS : reactive oxygen species 活性酸素種, FSGS : focal segmental glomerulosclerosis 巣状分節性糸球体硬化症 (文献 6 より引用)

表 CyA に関連する組織病変とその鑑別診断

CyA 関連病変	鑑別診断
急性 CyA 腎毒性	
組織変化を伴わない急性細動脈病変	腎血行動態に影響を及ぼす他の原因(腎血管抵抗に影響する薬剤, 腎前性)
尿細管の空胞変性	浸透圧による腎症(マンニトール, イヌリン, ブドウ糖, 尿素, 造影剤など)
血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy : TMA)	一次性 HUS/TTP, 血管内皮障害を起こす危険因子
慢性 CyA 腎毒性	
縞状の間質線維化と尿細管萎縮	老化, 感染, 慢性的な腎虚血, 閉塞性腎症, 糖尿病性腎症
細動脈硝子化	老化, 糖尿病性腎症, 高血圧性腎症
糸球体周囲の線維化	糸球体虚血
全節性糸球体硬化	老化, 慢性糸球体虚血, 高血圧性腎症
巣状分節性糸球体硬化 (FSGS)	原疾患の再発, 二次性 FSGS
傍糸球体装置の過形成	腎血管性高血圧
尿細管の微小石灰化	虚血性尿細管障害, 急性尿細管壊死

HUS : hemolytic uremic syndrome 溶血性尿毒症症候群, TTP : thrombotic thrombocytopenic purpura 血栓性血小板減少性紫斑病 (文献 6 より引用)

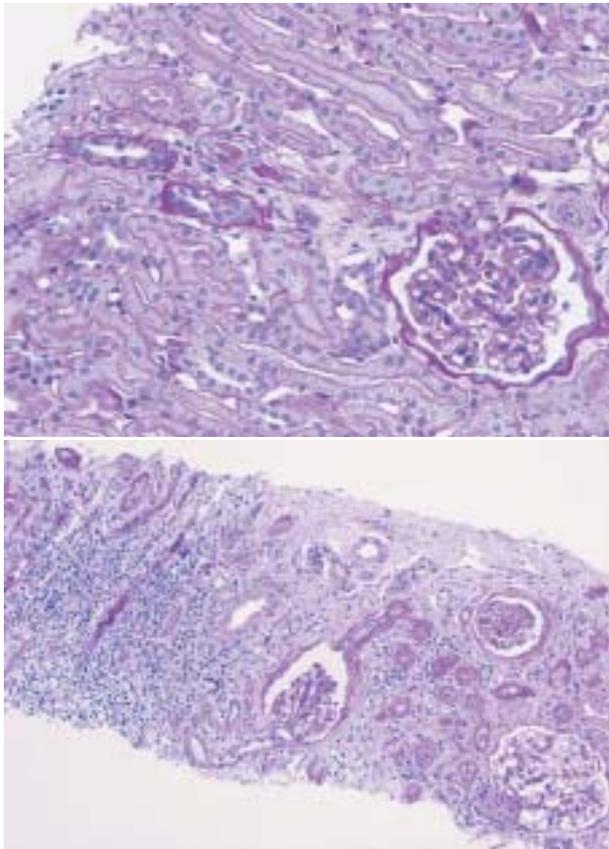


図 5 症例 1 の CyA 投与後の腎生検所見
a: 4 カ月後 b: 18 カ月後

薬として知られているシロリムスなども CyA の腎毒性を増強することが報告されている¹²⁾。その他の危険因子としては、老化¹³⁾、NSAID¹⁴⁾、塩類喪失¹⁵⁾(下痢、嘔吐など)、利尿薬や他の遺伝多型、例えば TGF- β ¹⁶⁾ やアンジオテンシン変換酵素(ACE)¹⁷⁾ の関与も示唆されている。

CyA による腎障害が疑われた症例

〔症例 1〕

13 歳，男児。10 歳時発症のネフローゼ症候群。12 歳までに 6 回再発した。ステロイド依存性頻回再発のため、ステロイドを漸減しながら CyA の投与を開始した。投与 4 カ月後，18 カ月後に腎生検を行った(図 5)。投与 4 カ月時の腎生検所見では軽度の間質の線維化と尿細管萎縮がみられたが，18 カ月時の腎生検では高度の間質の線維化，尿細管の萎縮，糸球体周囲の線維化がみられた。

〔症例 2〕

10 歳，男児。3 歳時発症のネフローゼ症候群。ステロイド依存性頻回再発のため，ステロイドを漸減しながら CyA

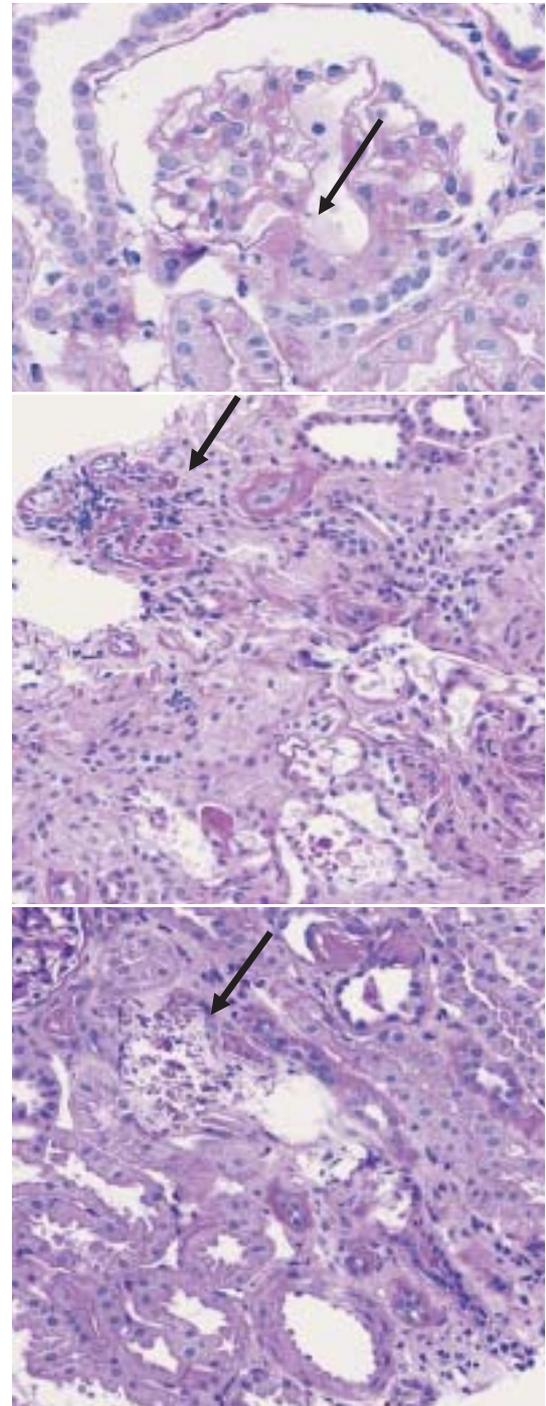


図 6 症例 2 の CyA 中止 6 カ月後の腎生検所見
a: 血管極の硝子様変化 b: 尿細管萎縮 c: 微小石灰化

を 2 年間投与した。CyA 中止 6 カ月後に腎生検を行った(図 6)。腎生検所見では糸球体血管極に硝子様変化があり，一部に尿細管の萎縮および間質の線維化がみられ，慢性変化と思われる微小石灰化病変がみられた。

ま と め

ネフローゼ症候群における CyA による腎障害は慢性腎毒性変化が多く、特に体重当たりの投与量が多い小児例で注意すべきであり、腎機能の悪化が進行する例や、2年以上の長期 CyA 使用例については積極的に腎生検が行われている。一方、このことは成人でも今後の大きな検討課題である。また CyA の代謝排泄経路が明らかにされ、関与する遺伝子が明らかになりつつあるので、その遺伝子多型に合わせたオーダーメイド治療により、CyA の腎毒性が少しでも軽減できる時代が来ることを期待したい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 2220-2226.
- Mason J. Pharmacology of cyclosporine (sandimmune). VII. Pathophysiology and toxicology of cyclosporine in humans and animals. *Pharmacol Rev* 1990 ; 41 : 423-434.
- Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999 ; 13 : 33-38.
- Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1801-1805.
- Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakaniishi K, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M ; for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Treatment with microemulsified cyclosporine in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3956-3962.
- Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 481-508.
- Nashan B, Bock A, Bosmans JL, Budde K, de Fijter H, Jaques B, Johnston A, Luck R, Midtvedt K, Pallardo LM, Ready A, Salame E, Salizzoni M, Suarez F, Thervet E. Use of Neoral C2 monitoring : A European consensus. *Transplant Int* 2005 ; 18 : 768-778.
- 松尾清一, 今井圓裕, 齊藤喬雄, 他. ネフローゼ症候群の治療指針. *日腎会誌* 2011 ; 53 : 78-122.
- Fahr A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993 ; 24 : 472-495.
- Charuk JH, Wong PY, Reithmeier RA. Differential interaction of human renal P-glycoprotein with various metabolites and analogues of cyclosporin A. *Am J Physiol* 1995 ; 269 : F31-F39.
- Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001 ; 27 : 383-391.
- Anglicheau D, Pallet N, Rabant M, Marquet P, Cassinat B, Meria P, Beaune P, Legendre C, Thervet E. Role of P-glycoprotein in cyclosporine cytotoxicity in the cyclosporine-sirolimus interaction. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1019-1025.
- Bennett WM, Lindsley J, Buss WC. The effects of age and dosage route on experimental cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation* 1991 ; 51 : 730-731.
- Sturrock ND, Lang CC, Struthers AD. Indomethacin and cyclosporin together produce marked renal vasoconstriction in humans. *J Hypertens* 1994 ; 12 : 919-924.
- Bennett WM. Drug interactions and consequences of sodium restriction. *Am J Clin Nutr* 1997 ; 65 : 678S-681S.
- Di Filippo S, Zeevi A, McDade KK, Boyle GJ, Miller SA, Gandhi SK, Webber SA. Impact of TGFbeta1 gene polymorphisms on late renal function in pediatric heart transplantation. *Hum Immunol* 2005 ; 66 : 133-139.
- Abdi R, Tran TB, Zee R, Brenner BM, Milford EL. Angiotensin gene polymorphism as a determinant of posttransplantation renal dysfunction and hypertension. *Transplantation* 2001 ; 72 : 726-729.