

# 朋友会勉強会 ～免疫抑制剤と各種併用 及び怠薬の脅威～

名古屋第二赤十字病院移植外科・内分泌外科  
山本 貴之

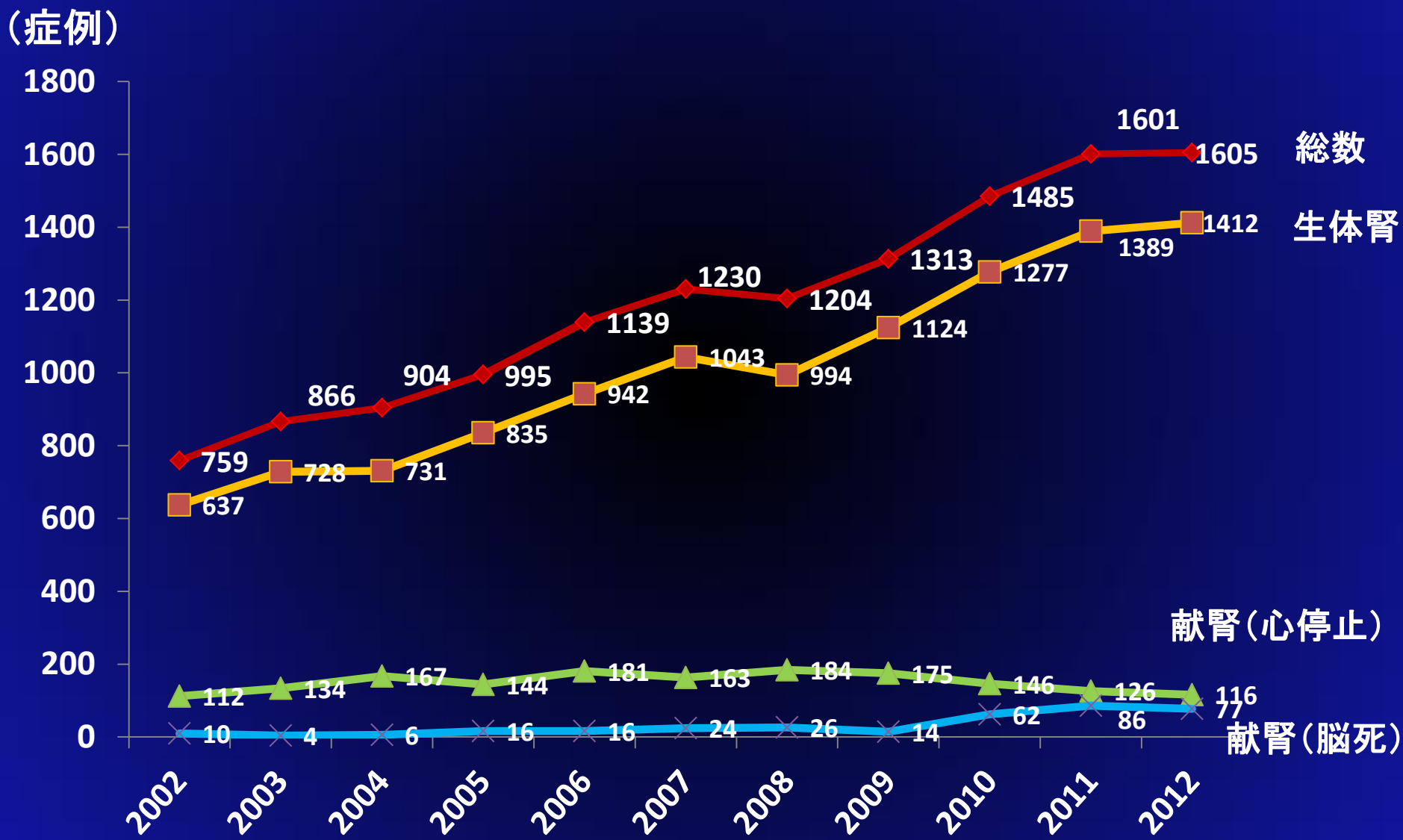
# 本日のテーマ

- 1、最近の腎移植の現状
- 2、免疫抑制剤とその組み合わせ
- 3、免疫抑制剤血中濃度測定の意義
- 4、服薬コンプライアンスについて、怠薬の脅威

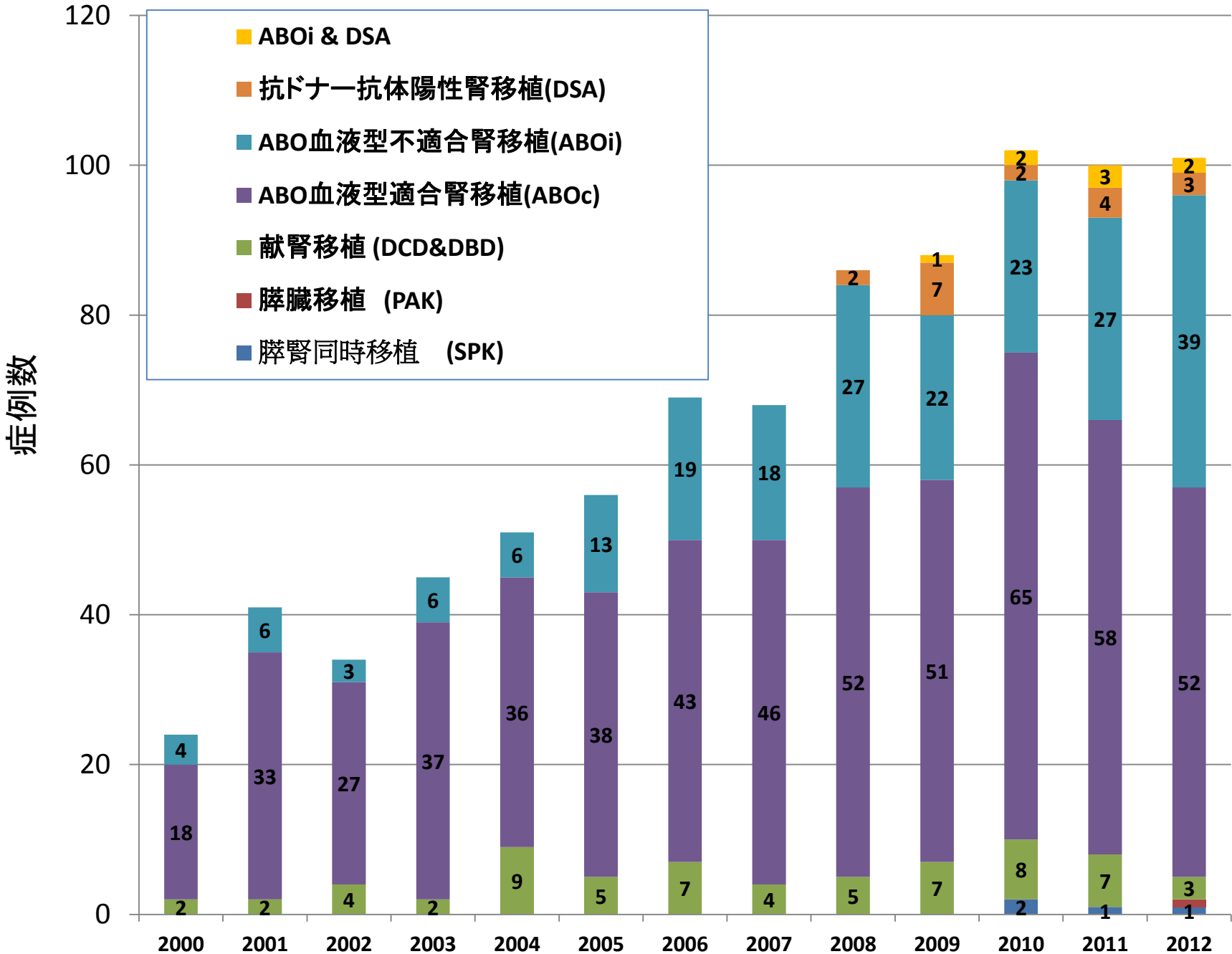
# 最近の腎移植の現状

»» Chapter 1

# 腎移植件数(全国)の年次推移

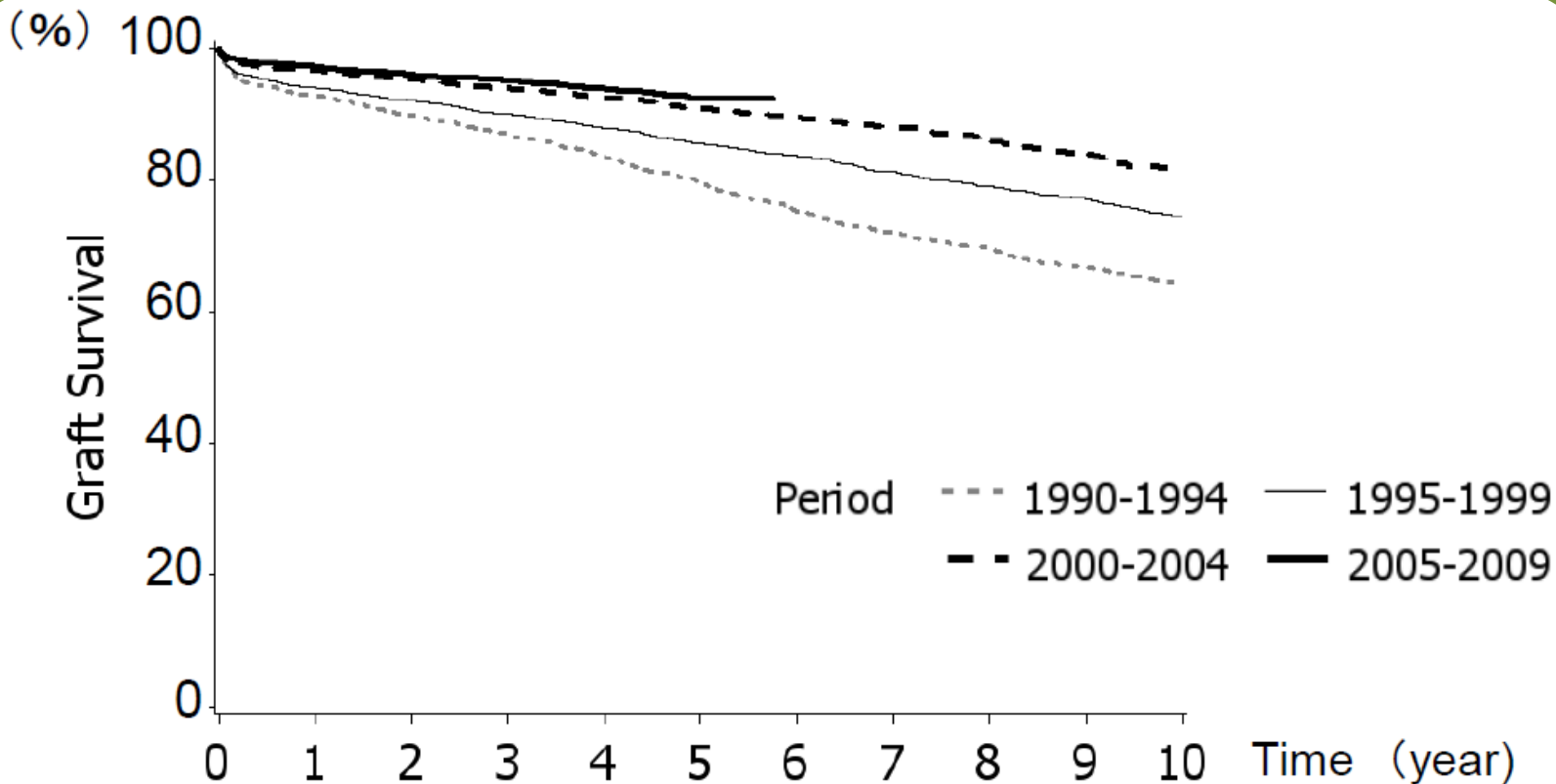


# 名古屋第二赤十字病院における移植件数の推移



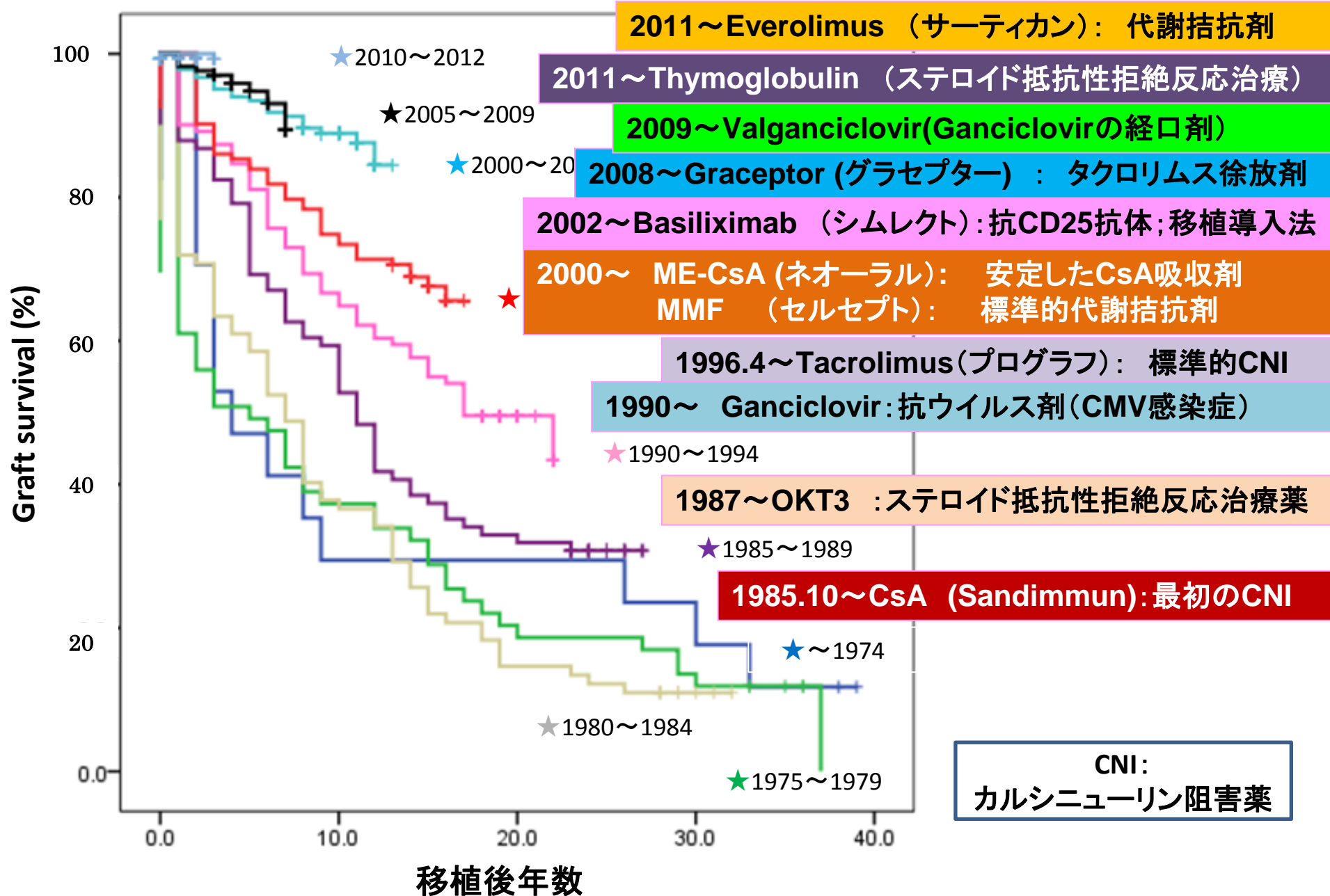
# 年代別生着率（生体腎）

日本臨床腎移植学会、日本移植学会 -移植ファクトブック2011-



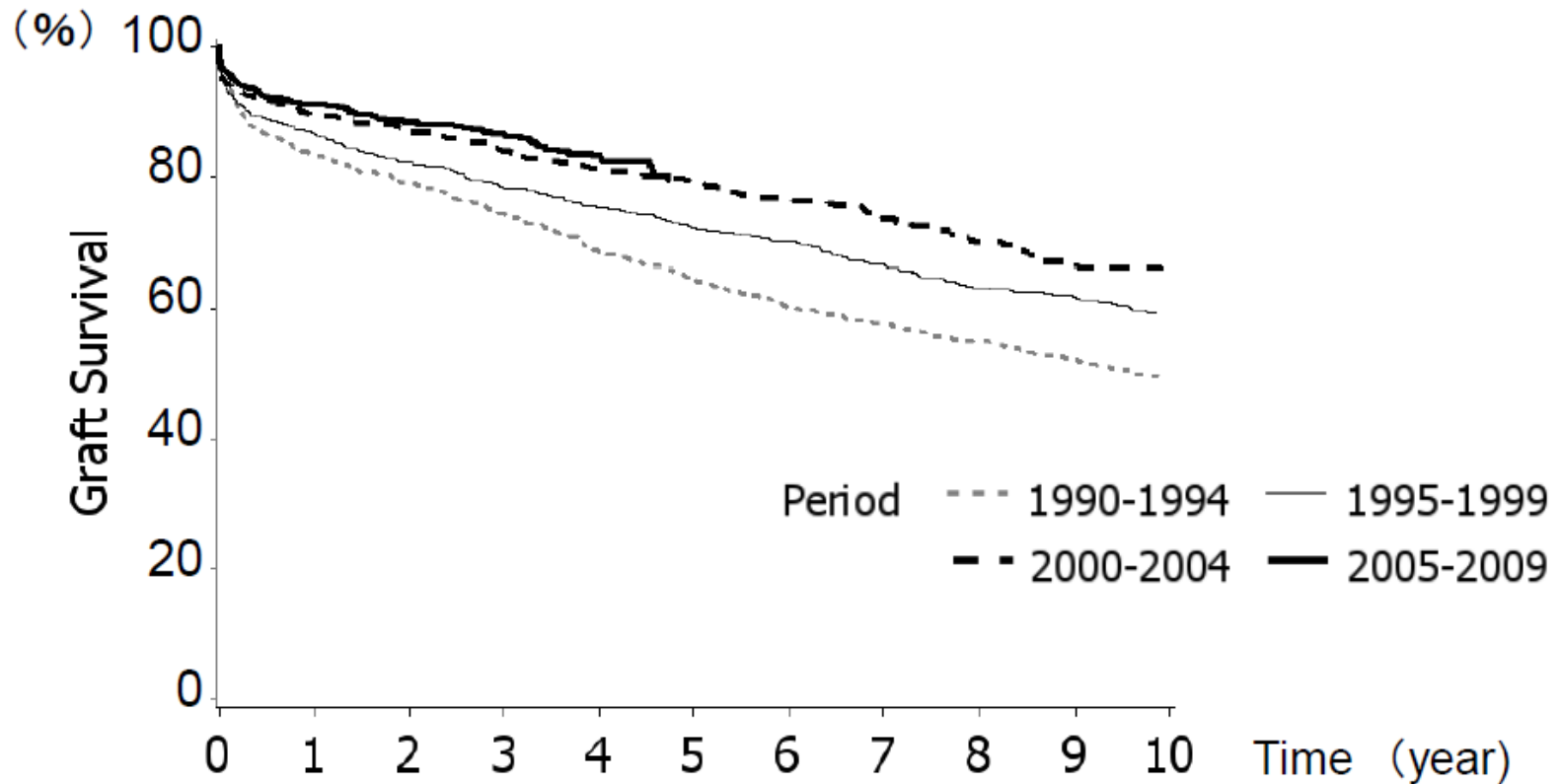
	症例数	1年	3年	5年	10年
1990～1994年	1931	92.9 %	87.1 %	79.8 %	64.3 %
1995～1999年	2037	94.1 %	90.2 %	85.7 %	74.6 %
2000～2004年	2815	96.8 %	94.0 %	91.0 %	-
2005～2009年	4126	97.3 %	95.2 %	-	-

# 名古屋第二赤十字病院における生体移植腎生着率 (-2013/1/31;n=1303)



# 年代別生着率（献腎）

日本臨床腎移植学会、日本移植学会 -移植ファクトブック2011-

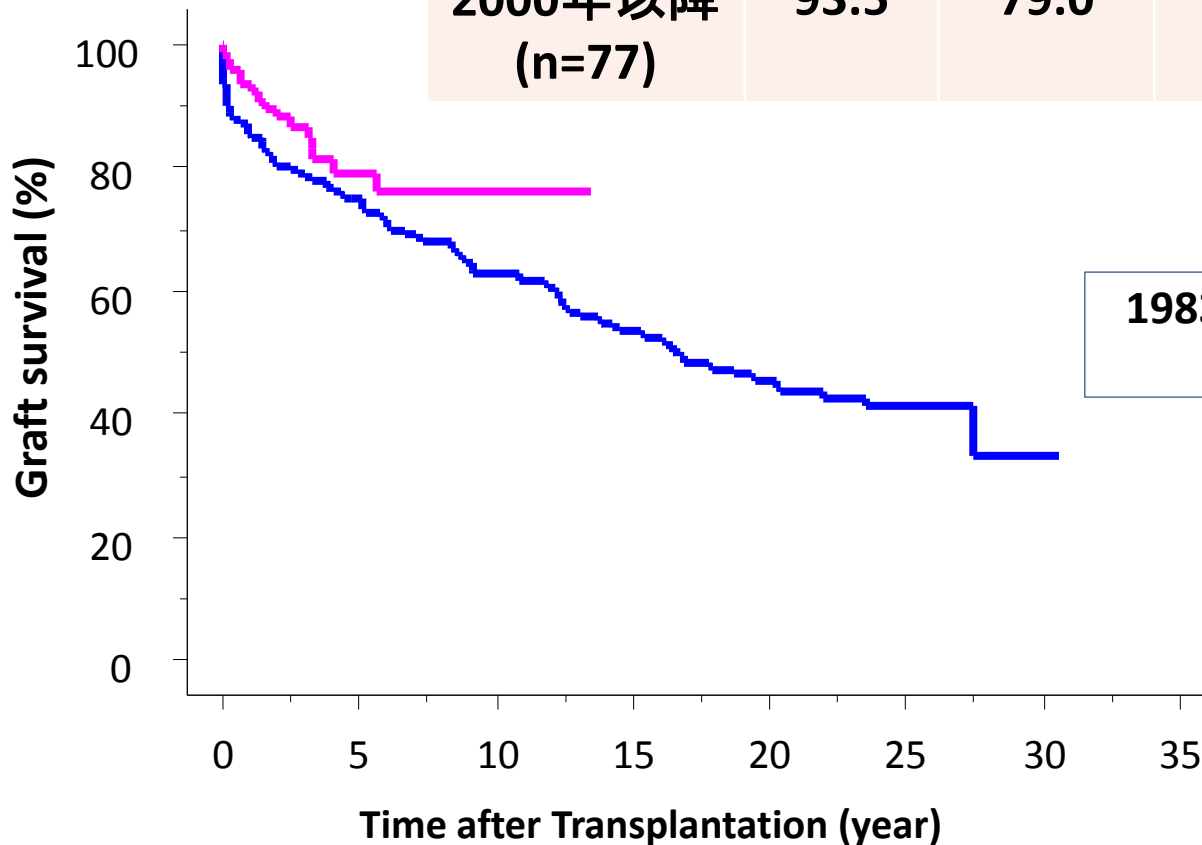


	症例数	1年	3年	5年	10年
1990～1994年	985	83.2 %	74.4 %	64.3 %	49.7 %
1995～1999年	690	86.5 %	78.3 %	72.2 %	59.3 %
2000～2004年	594	89.7 %	84.1 %	79.1 %	-
2005～2009年	779	91.3 %	86.6 %	-	-



# 名古屋第二赤十字病院における 献腎移植成績 (移植腎生着率、2013年7月現在)

Kaplan-Meier法



	1 year	5 years	7 years	10 years
1983年以降 (n=182)	85.7	80.2	69.2	62.6
2000年以降 (n=77)	93.5	79.0	76.4	76.4

1983年以前は22例  
Total 281例

# 免疫抑制剤とその組み合わせ

▶▶ Chapter 2

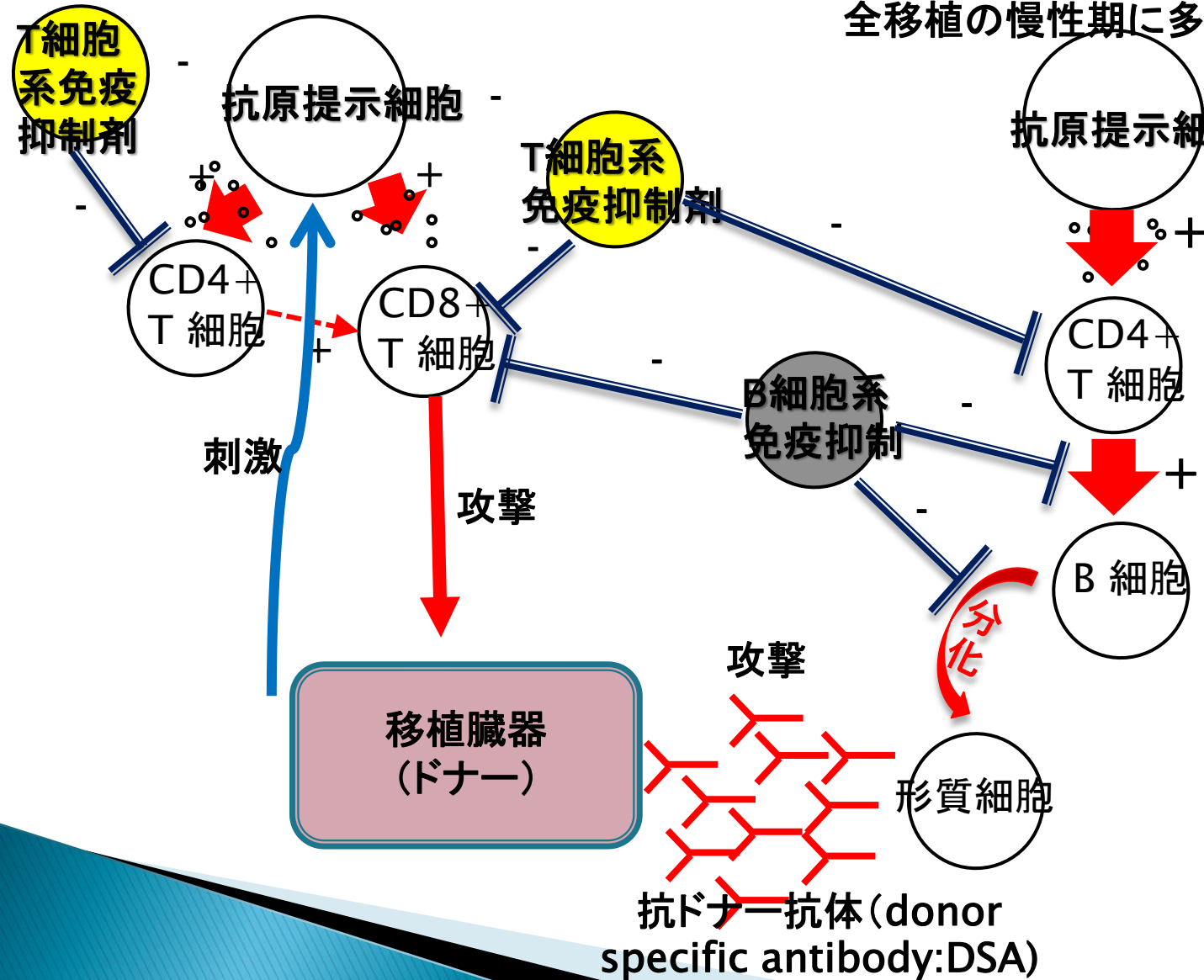
# 免疫系と免疫抑制剤について

- ▶ 移植で特に重要な免疫系は末梢組織(移植臓器)に集まるリンパ球(特に胸腺で作られるT細胞と骨髄で作られるB細胞)である。
- ▶ 免疫抑制剤は主にT細胞を抑えるものとB細胞を抑えるものに分類される。
- ▶ 移植直後の急性期は主にT細胞系の抑制が維持期はB細胞系の抑制が重要である。

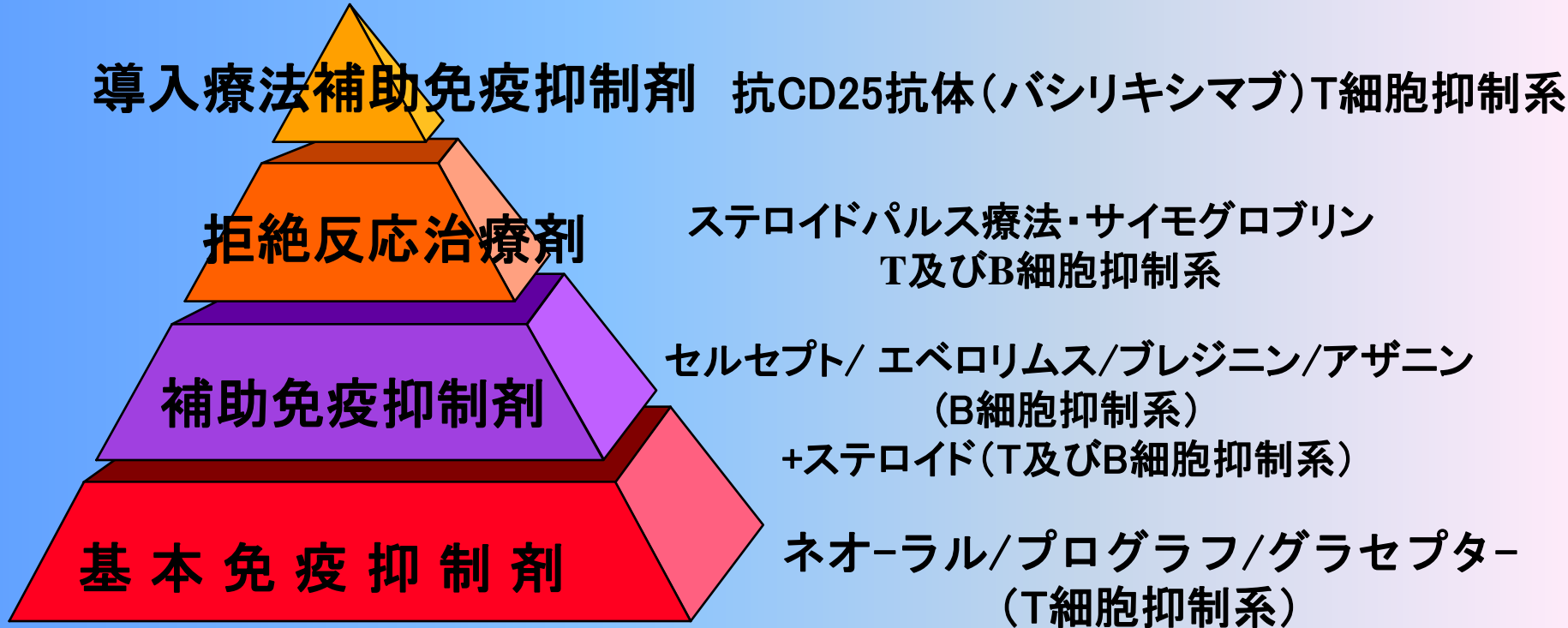
# 急性拒絶反応に対するT細胞とB細胞の役割

T細胞性拒絶反応(急性期に多い)

抗体関連型拒絶反応(血液型不適合移植や抗ドナー抗体陽性移植の急性期、全移植の慢性期に多い)



# 免疫抑制剤の位置付け



**CNI (タクロリムス or シクロスポリン)**

+代謝拮抗剤 (ミコフェノール酸モフェチル or ブレディニン or エベロリムス)  
+ステロイド

**+抗CD25抗体(バシリキシマブ)**

**の4剤併用療法が中心**

# 維持免疫抑制薬

## 基本:MMF+CNI+PSL

	一般名	略	商品名	投与方法
代謝拮抗薬 (B細胞抑制系)	ミコフェノール酸モフェチル	MMF	セルセプト	内服
	ミゾリビン	MZ	ブレディニン	内服
	アザチオプリン	AZA	イムラン	内服
カルシニューリン(CNI) 阻害薬(T細胞抑制系)	シクロスポリン	CyA CsA	ネオーラル サンディミュン	内服 点滴
	タクロリムス	Tac FK506 GFK	プログラフ グラセプター	内服・点滴 内服
m-TOR阻害薬(T及びB 細胞抑制系)	エベロリムス	EVR RAD	サーティカン	内服
ステロイド(T及びB細 胞抑制系)	プレドニゾン メチルプレドニゾン	PSL mPSL	プレドニン プレドニゾン メドロール	内服 点滴

**Calcineurine inhibitor**  
**— カルシニューリン阻害剤—**  
**シクロスポリン & タクロリムス**

# タクロリムスとシクロスポリンの比較

	タクロリムス	シクロスポリン
免疫抑制効果	++	+
腎毒性	+	+
耐糖能異常	++	+
高血圧	+	++
脂質異常症	+	++
多毛	-	+
脱毛	+	-
歯肉肥厚	+/-	+



# タクロリムスと相互作用 I

## 併用禁忌

- 生ワクチン  
乾燥弱毒生麻しんワクチン  
乾燥弱毒生風しんワクチン  
水痘ワクチン等
- シクロスポリン
- ボセンタン
- カリウム保持性利尿剤  
スピロラクトン  
トリアムテレン

## 併用注意

- 抗生物質  
エリスロマイシン  
ジョサマイシン  
クラリスロマイシン
- 抗真菌剤  
フルコナゾール  
イトラコナゾール  
ボリコナゾール等
- カルシウム拮抗剤  
ニフェジピン  
ニルバジピン  
ニカルジピン  
ジルチアゼム等
- HIVプロテアーゼ阻害剤  
リトナビル  
サキナビル  
ネルフィナビル
- その他の薬剤  
ブロモクリプチン  
ダナゾール  
オメプラゾール  
ニチニルエストラジオール  
トフィソパム
- 飲食物  
グレープフルーツジュース
- 抗てんかん剤  
カルバマゼピン  
フェノバルビタール  
フェニトイン
- 抗生物質  
リファンピシン
- 飲食物  
セイヨウオトギリソウ含有食品
- 腎毒性のある薬剤  
アムホテリシンB  
アミノ糖系抗生物質  
スルファトキサゾール・トリメトプリム  
非ステロイド性抗炎症剤等
- 不活化ワクチン  
インフルエンザHAワクチン等
- 免疫抑制作用を有する薬剤  
免疫抑制剤  
副腎皮質ホルモン剤等  
抗リウマチ薬(DRARD)  
メトトレキサート等

CYP3A4にて代謝される他の薬物との併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。

本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。

過度の免疫抑制が起こることがある。

## タクロリムスにおける薬物相互作用Ⅱ

併用薬名	本剤血中濃度の変化
エリスロマイシン	約 6.5 倍
クラリスロマイシン	約 4 倍
フルコナゾール100mg	1.4 倍
フルコナゾール200mg	3.1 倍
イトラコナゾール	3 倍

併用薬名	本剤血中濃度の変化
ニカルジピン	約 3 倍
ダナゾール	約 4 倍
オメプラゾール	1.6 倍*
エチニルエストラジオール	2.6 倍
グレープフルーツジュース	約 3 倍

\* 海外自発報告

## 薬物相互作用 (CNIとスタチン)

### ➤ 主にCyAとスタチンの相互作用

→OATP (organic anion transporting polypeptide)をCyAが阻害し、スタチンの肝臓への取り込みが阻害

→**スタチンの濃度が上がり**、横紋筋融解症を起こす。

スタチン	添付文書	米国	備考
シンバスタチン(リポバス)	併用注意	禁忌	
プラバスタチン(メバロチン)	併用注意		
フルバスタチン(ローコール)	併用注意		
アトルバスタチン(リピトール)	併用注意		免疫抑制剤↑
ピタバスタチン(リバロ)	併用禁忌	禁忌	
ロスバスタチン(クレストール)	併用禁忌		

※Tacは併用注意・禁忌などなし(OATP阻害はなし)

# 食物とタクロリムス血中濃度との相互作用

	1	2	3	4	5	6
グレープフルーツ	○	○	○	○	○	○
オレンジ	×	×	×	×	×	×
晩白柚(ザボン)	○	○				×
土佐ブンタン	○	○	○		△	
平戸ブンタン	○	○	○		△	
スウィーティー	○	○	○		△	
ハッサク	○	○			△	
キヌカワ	?	?				
みかん		×	×			×
レモン			×	×	?	×
ボンタン						×
ユズ					?	
キンカン					?	
アップル			×	×		
グレープ			×			
パイン				×		
夏みかん					△	×
甘夏					△	
セリ科			△			
生薬			△			
クワ科			△			
みかん酒						

○:阻害作用有り ×:阻害作用無し △:可能性有り ? :不明

# 飲み合わせについて

- クレストール、リバロ、トラクリア（ボセンタン）、ラジレス：  
CyAと併用禁忌  
→Neo内服開始前から中止
- アルダクトンAなどK保持性利尿薬：Tac併用禁忌  
→Tac内服開始前から中止
- グレープフルーツ、グレープフルーツジュース、ブンタン、ハッサク、スウィーティー：CNI血中濃度↑
- セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）などのサプリメント：  
CNI血中濃度↓  
→摂取しないよう指導
- クラリスなどのマクロライド系抗生物質、イトリゾールなどの抗真菌薬、Ca拮抗薬など：CNI血中濃度↑  
→長期で内服するようであれば、内服している状態で濃度を調節する  
可能であれば他剤へ変更or中止
- 抗てんかん薬など：CNI血中濃度↓  
→なるべく影響の少ない薬剤に変更する  
中止、変更ができない場合は内服している状態で濃度を調節する

# セイヨウオトギリソウ (セントジョーンズ wort) とは？

セント・ジョーンズ・wort *Hypericum perforatum* は黄色い花を咲かせる根茎性のハーブであり、ヨーロッパに自生し、後にアメリカへも伝播し多くの草地で野生化している。地上部全体が刈られ乾燥させられハーブティーとして用いられる。現代医学において標準的なセント・ジョーンズ・wortの抽出物はうつ病や不安障害の一般的な処置として用いられている。

標準的な抽出物はタブレット、カプセル、ティーバッグとして一般の薬局等で購入することが可能である。日本においては、薬事法上、薬効を標榜しない限りは「食品」扱いであり、ハーブとして市販されている。



Mycophenolate mofetile (MMF)

ミコフェノール酸モフェチル

— セルセプト —

# MMF(セルセプト®)



- GFR<25 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満では血中濃度上昇のおそれ、また透析性はないために、ABO不適合腎移植の脱感作 (MMF: 1-2週間前投与) にて過剰投与になる可能性あり。
- 点滴製剤はない
- 内服困難時 (イレウス、腹部手術などの周術期) には内服を中止せざるを得ない



# セルセプトの副作用

➤ 感染症との関連 (CMV: サイトメガロウイルス↑)

➤ 消化器症状 (特に下痢)

移植特有の  
ESA抵抗性貧血の原因

➤ 骨髄抑制 (貧血、好中球減少、血小板減少)

	高頻度	低頻度
貧血	AZA, MMF, ACE-I, ARB	CNI, OKT3, ST合剤
好中球減少	AZA, MMF, 抗リンパ球抗体, VGCV, ST合剤	RIT, ACE-I
血小板減少	MMF, AZA, 抗リンパ球抗体	OKT3, VGCV

# セルセプトとの相互作用 I

## 併用が禁止されているもの

生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風疹ワクチン、経口生ポリオワクチン等）

⇒免疫抑制下で生ワクチンを接種した場合、ワクチン株の異常増殖または毒性の復帰があらわれ、発症の可能性が増加するおそれがある。

## セルセプトの濃度に影響を与えるもの

濃度を低下させるもの

コレスチラミン、コレスチミド (コレバインミニ®)



コレスチラミンとの併用により、本剤のAUCが40%低下したとの報告がある。

マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤  
(マグミット®、酸化マグネシウム)



ランソプラゾール (タケプロン®)



腎移植患者でのMMFとランソプラゾールの併用により、MPAのAUC<sub>0-12</sub>が25%低下したとの報告がある。

# セルセプトとの相互作用 II

セルセプトの濃度に影響を与えるもの

濃度を低下させるもの

セベラマー (レナジェル®)



腎移植患者でのセベラマーとMMF併用時の薬物動態試験の結果、併用によりMPAのAUC<sub>0-12</sub>が25%低下したとの報告がある。

シプロフロキサシン (シプロキサン®注)

アモキシシリン・クラブラン酸 (オーグメンチン®: 合剤)



腎移植患者にMMFとシプロフロキサシンまたはMMFとアモキシシリン・クラブラン酸 (合剤) の経口投与を開始した日より数日でMPAの血中トラフ値が54%減少したとの報告がある。

リファンピシン (リファジン®)



海外において、心肺移植患者でのMMFとリファンピシンの併用により、MPAのAUC<sub>0-12</sub>が70%減少したとの報告がある。

# セルセプトとの相互作用Ⅲ

セルセプトの濃度に影響を与えるもの

濃度を上昇させるもの

アシクロビル(アシクロビル®)



バラシクロビル(バルトレックス®)



ガンシクロビル(デノシン®)

バルガンシクロビル(バリキサ®)



名古屋第二赤十字病院 薬剤部 加藤真梨奈 先生から提供

免疫系は免疫を統括するT細胞系とそれに従うB細胞系（従わないものもある）から成る。

移植初期は特にT細胞系を抑えることが大切だが、血液型不適合移植や抗ドナー抗体陽性移植のように抗体が関連する移植では同時にB細胞系も強く移植初期に抑えることが大切である。

移植維持期はB細胞系を抑えることが大切で、B細胞を抑えるのに最低限必要なT細胞系の抑制と十分なB細胞系の抑制が大切である。

T細胞系を主に抑えるのがシムレクト、ネオーラル、プログ  
ラフ、グラセプター

B細胞系を主に抑えるのがセルセプト、ミゾルビン、イムラ  
ン、アザニン、リツキサシ

両者を抑えるのがサーティカン、プレドニン

また他剤との相互作用が強い薬剤でもあるので、自己判断  
や非移植医の指示に従うと移植腎障害を来すことがあるの  
で他院で処方された薬剤や健康補助食品を摂取する際は  
移植医への相談が必須である。





# 免疫抑制剤血中濃度測定 の意義

▶▶ Chapter 3



## DELICATE BALANCE OF IMMUNOSUPPRESSION

### 免疫抑制が強すぎると

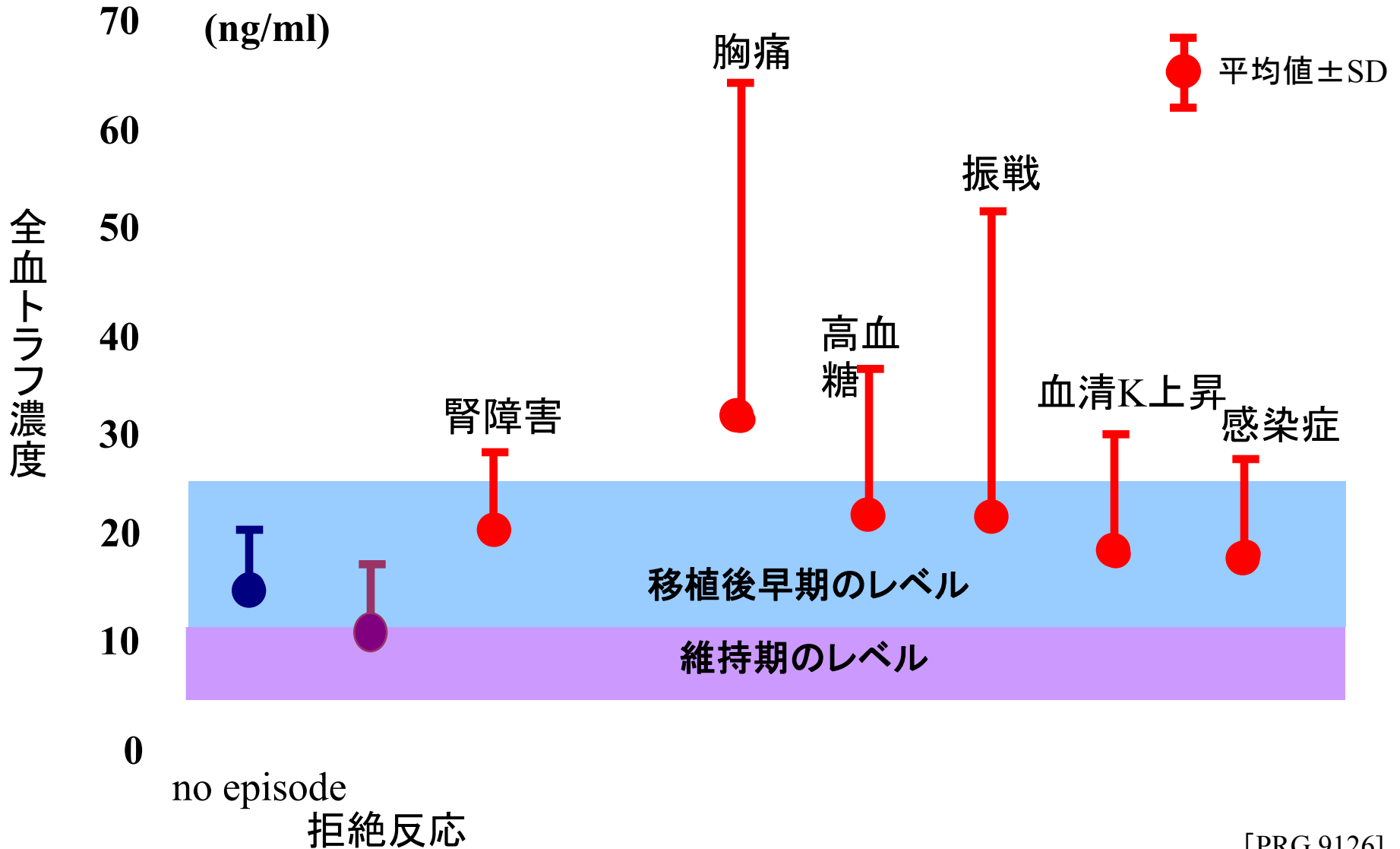
- 心血管系合併症の危険因子増悪  
管理困難な 糖尿病  
高血圧  
高脂血症
- 感染症
- 腎毒性
- 悪性腫瘍発生頻度増加
- 骨病変の悪化

### 免疫抑制が弱すぎると

- 拒絶反応→移植臓器障害、廃絶

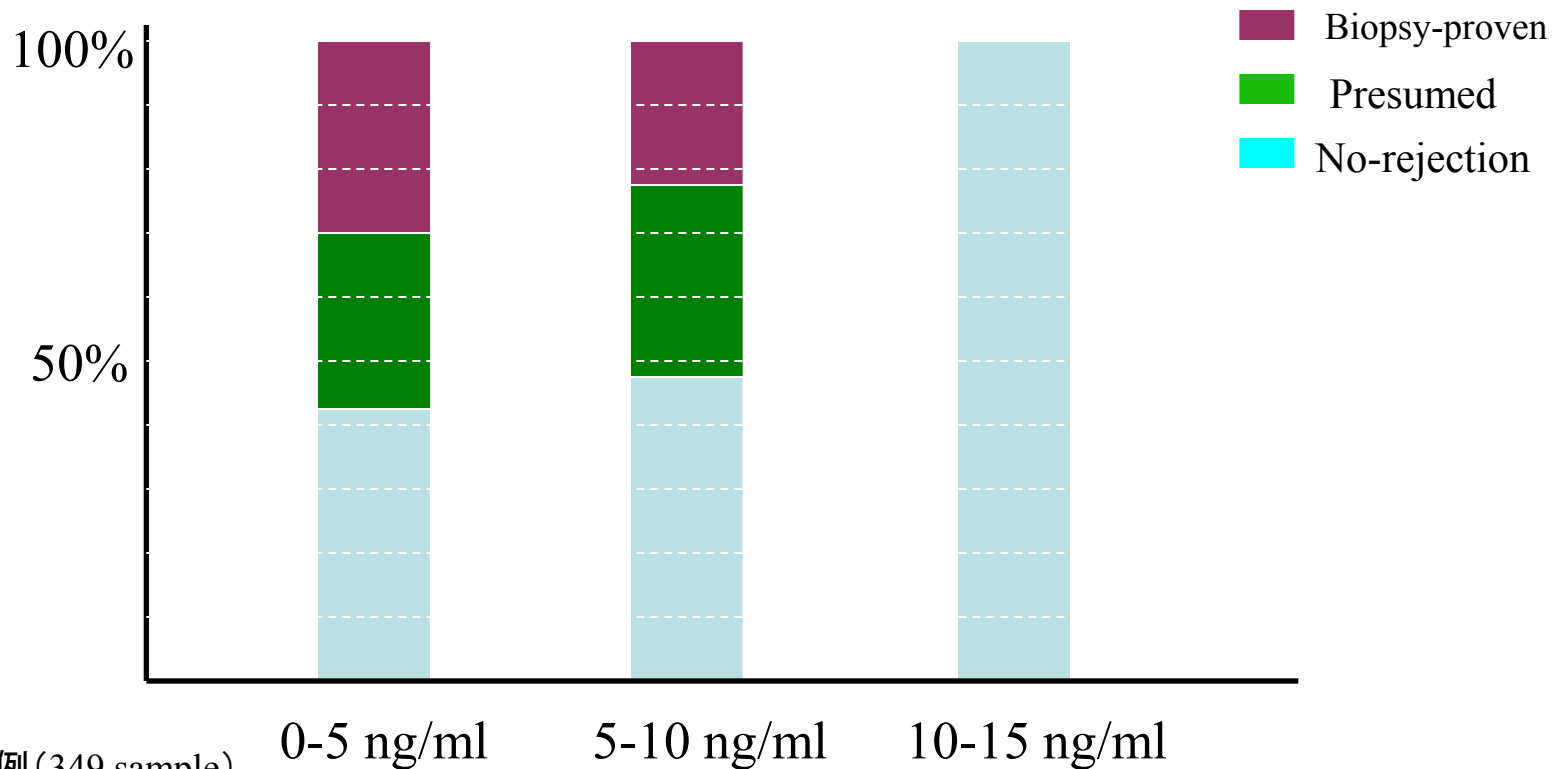


# FK血中濃度と副作用の関係



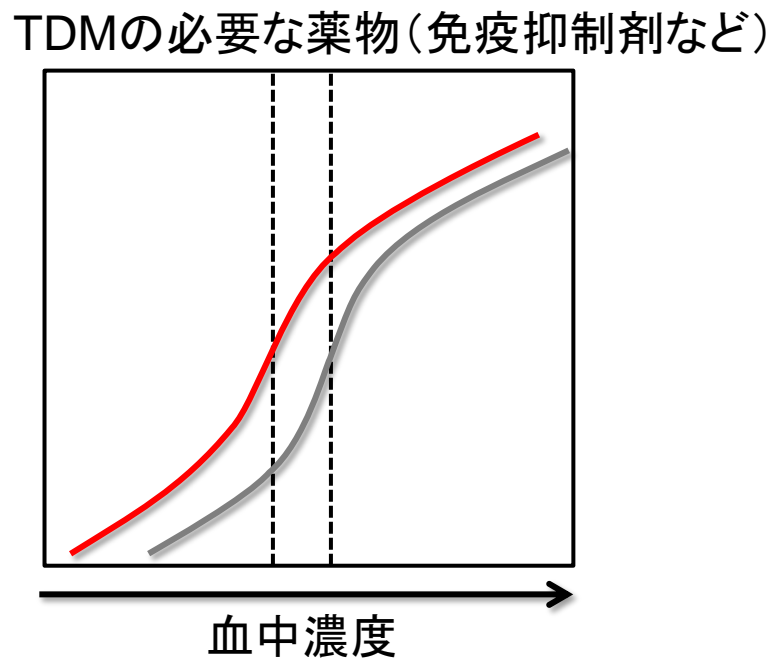
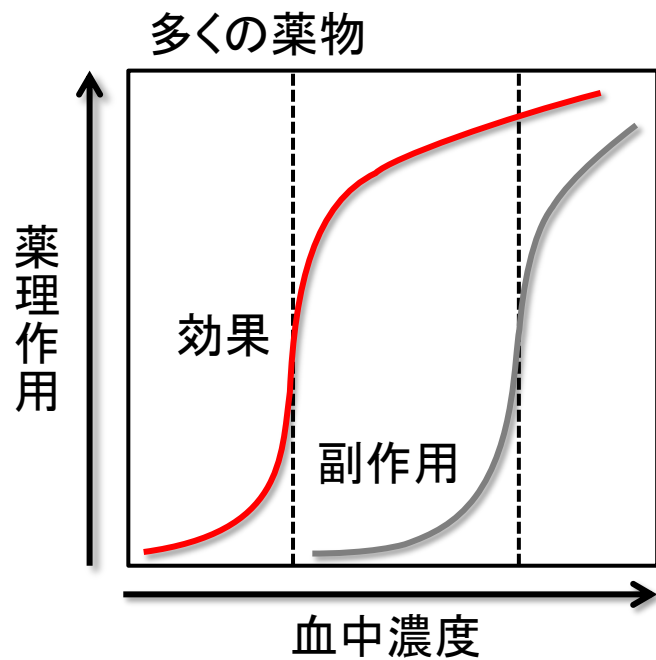
# 血中濃度と急性拒絶反応について

## *Stratified median trough tacrolimus concentration And the incidence of rejection*



KTx:30例 (349 sample)  
FK AZA PSL  
Day1,2,3,4,5,6,7,14,21,28

# 薬物血中濃度モニタリング (TDM)



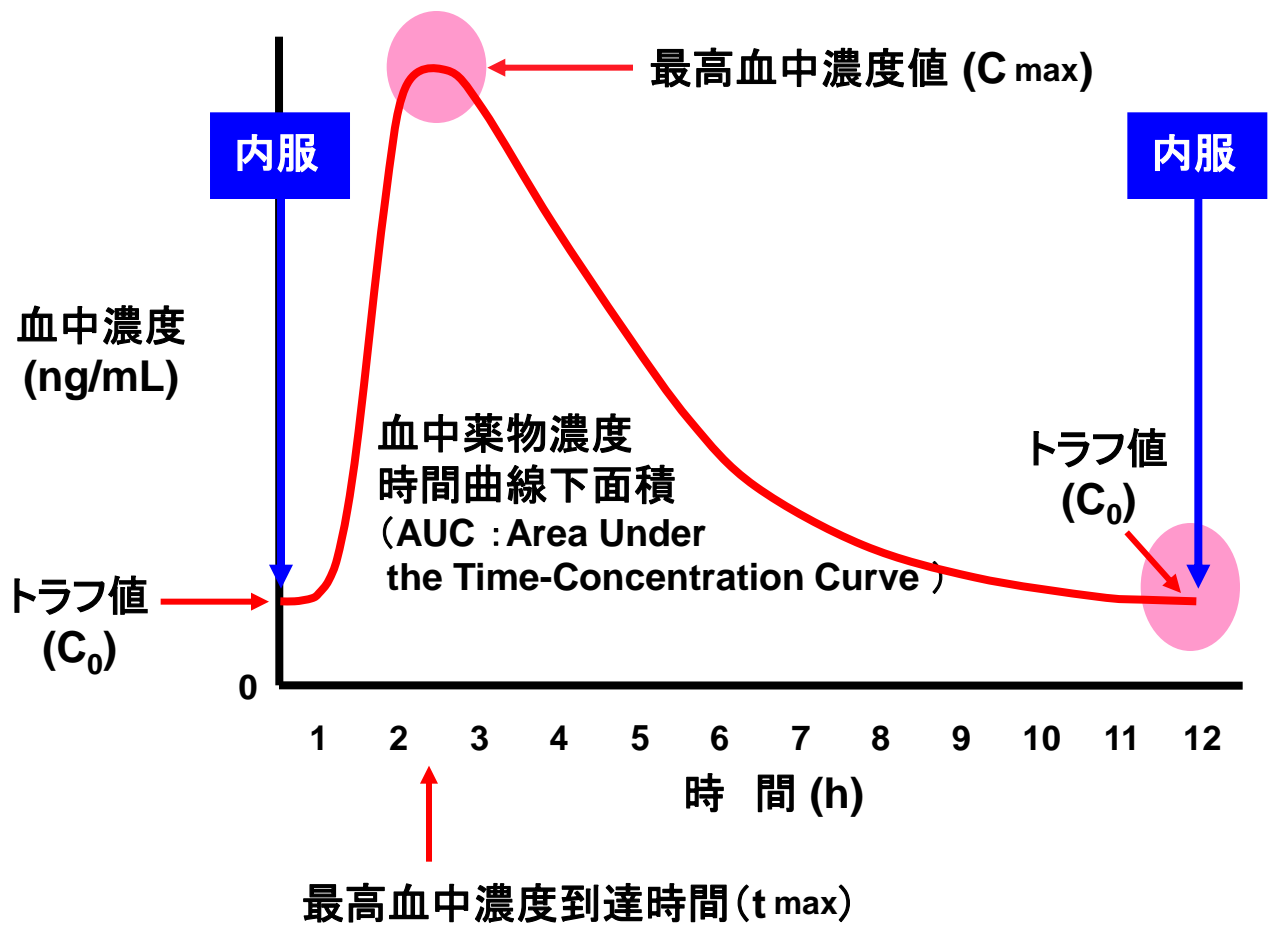
# 薬物血中濃度モニタリング (TDM) の意義

## 免疫抑制剤の特徴:

---

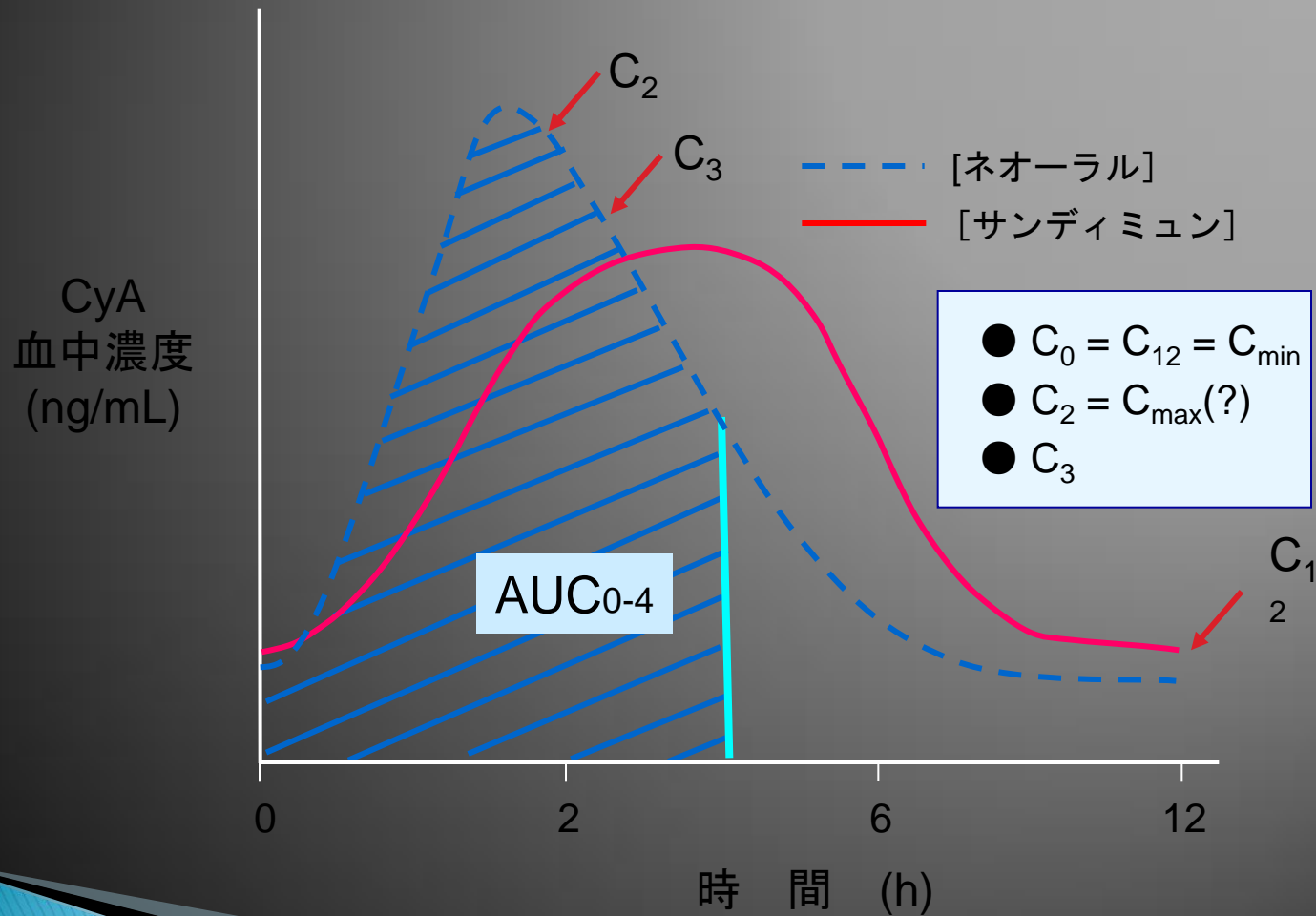
- 治療濃度域が狭い
  - 薬物血中濃度の変動が大きい
  - 薬物相互作用による影響が大きい
  - 薬剤吸収 & 代謝に個体差が大きい
-

# Pharmacokinetics (薬物動態)における種々のパラメーター

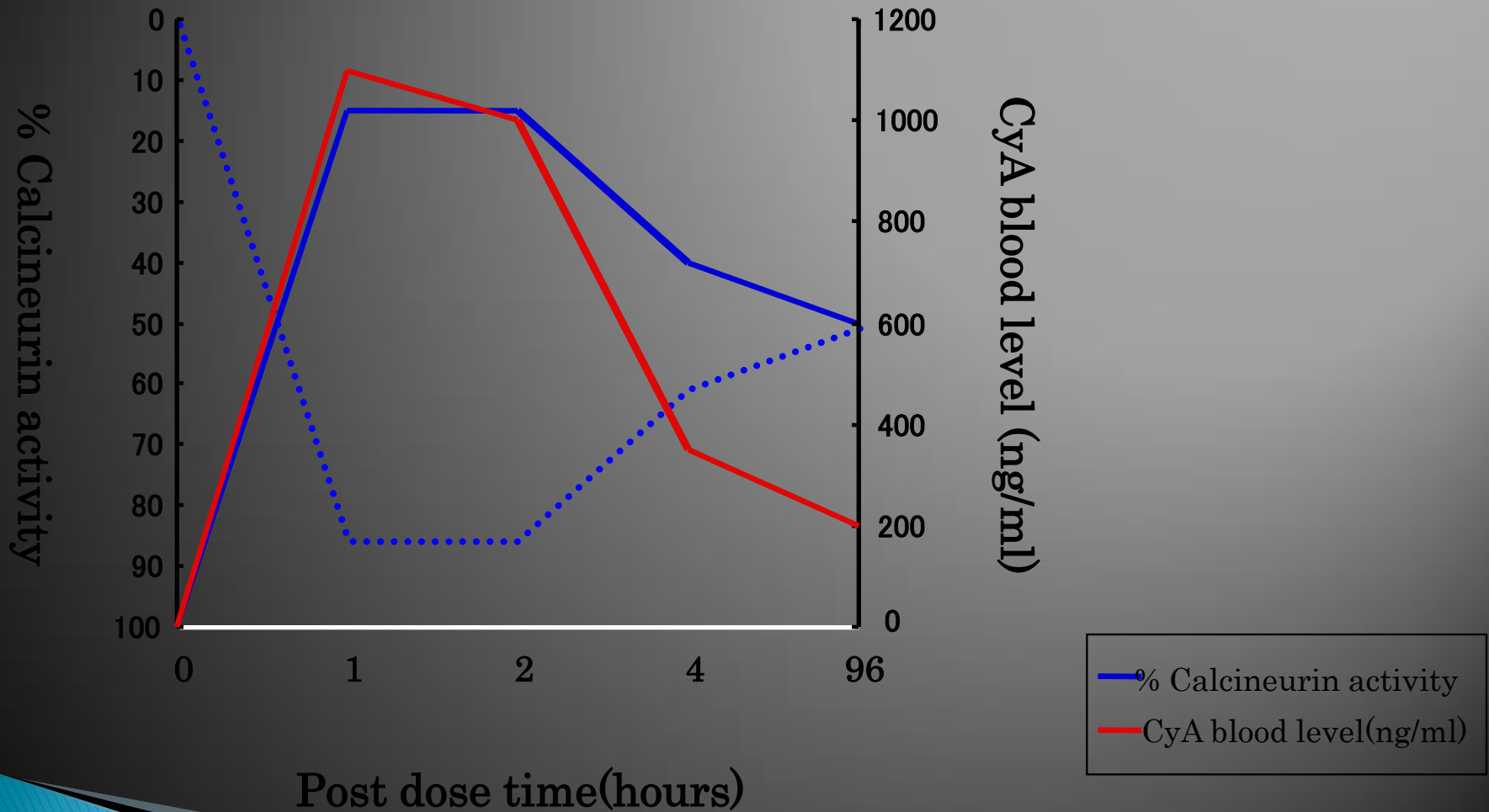


AUC : Area Under the Time-Concentration Curve

# 最近の薬物血中濃度モニター(シクロスポリン)

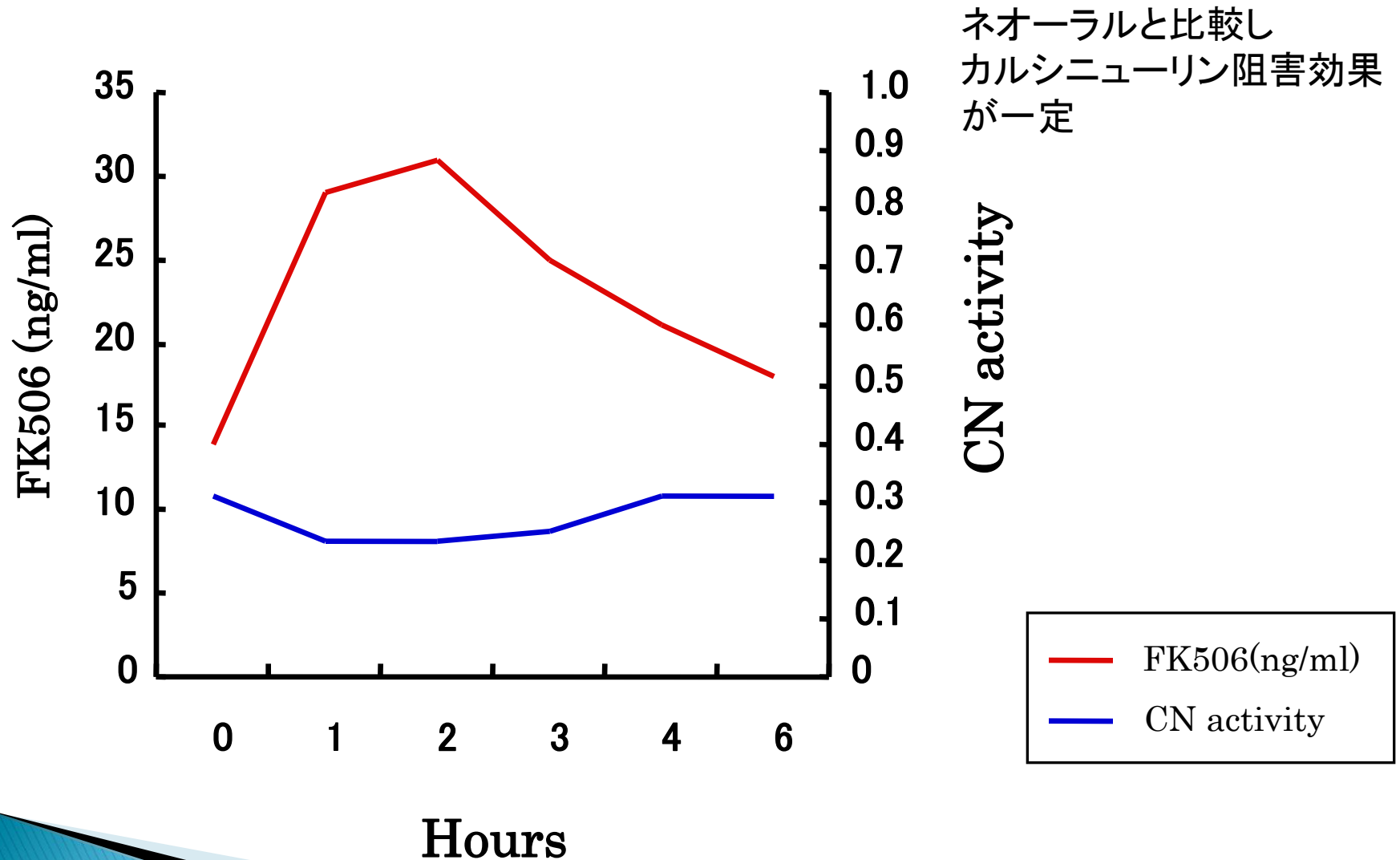


# ネオオーラル血中濃度とカルシニューリン活性





# プログラフ血中濃度とカルシニューリン活性



ネオーラル、プログラフ、グラセプターは濃度が上がりすぎると腎毒性を来し、下がると拒絶を来すので血中濃度モニタリング(TDM)が重要である。

# 服薬コンプライアンスについて、 怠薬の脅威

» Chapter 4

# Non-adherenceとは？？

## Adherence :

The extent to which the patient's behavior matches **the agreed upon** prescriber's recommendation.

Nonadherence ⇒ 指示(服薬指示)非遵守度

**WHO ADHERENCE PROJECT 2003**

# Non adherenceの頻度

Meta-analysis (米国での各試験のまとめ)

24.8%

*DiMatteo MR. Med Care 42:200-209, 2004*

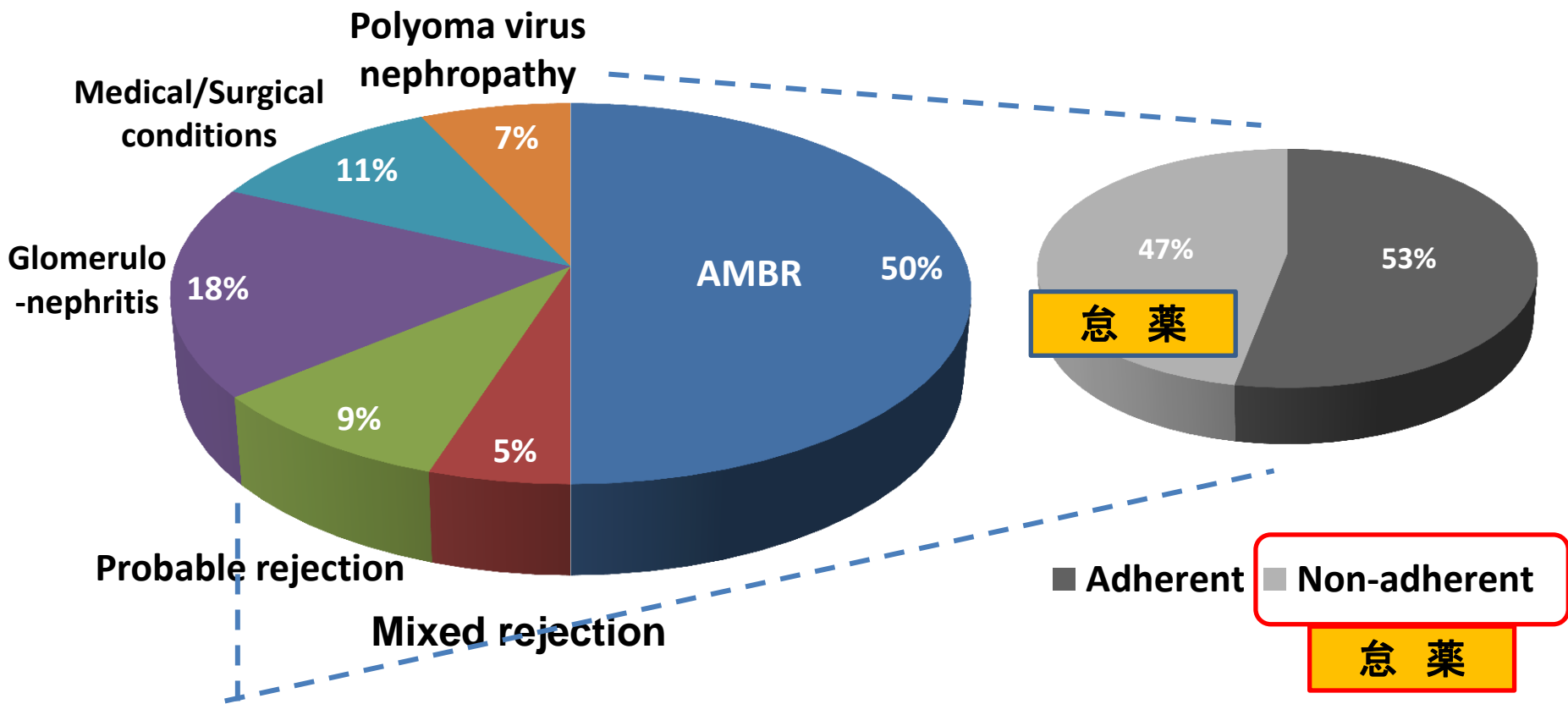
- Watsonら

『特に青少年のレシピエントでnon adherenceの割合が多く、これが移植腎喪失につながっている』

Non-adherence→40%、Graft loss→15%

- *Pediatr Nephrol 14: 469-472 2000*

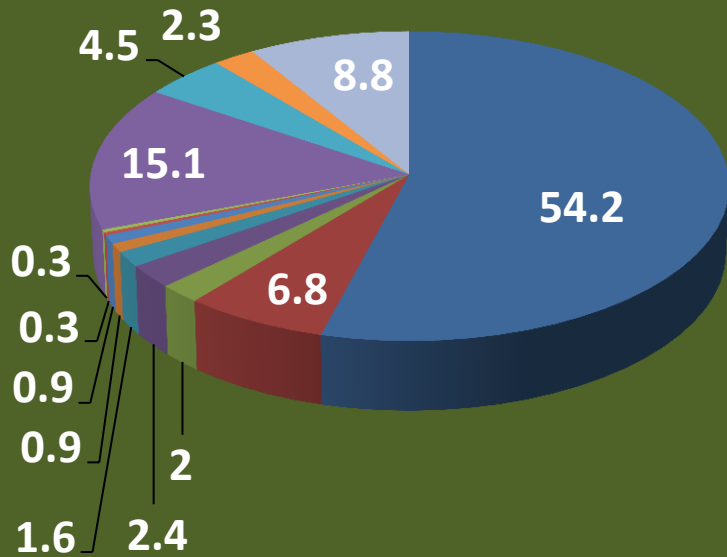
# アメリカ・カナダにおける移植腎機能廃絶の原因の検討



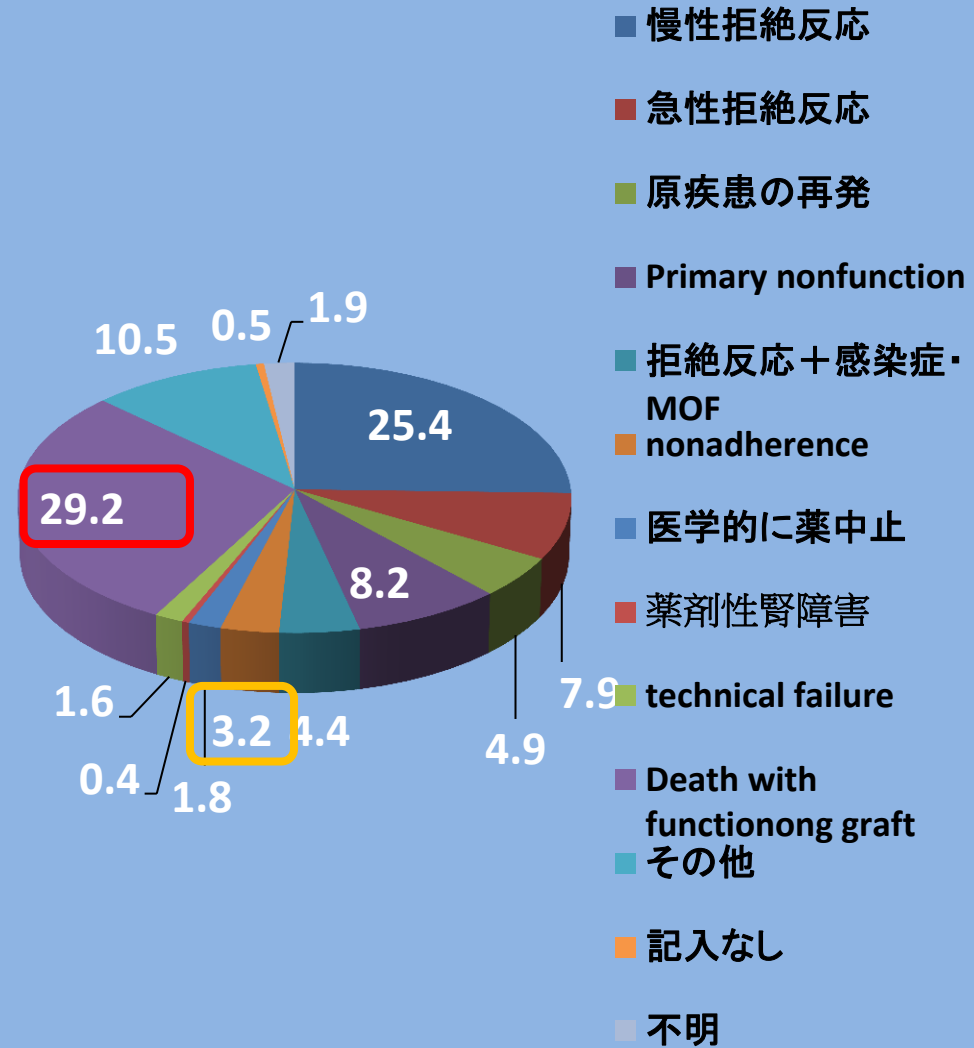
*Understanding the Cause of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence*

# 移植腎廃絶原因 (Japan)

Cause of graft loss -2000



Cause of graft loss 2001-

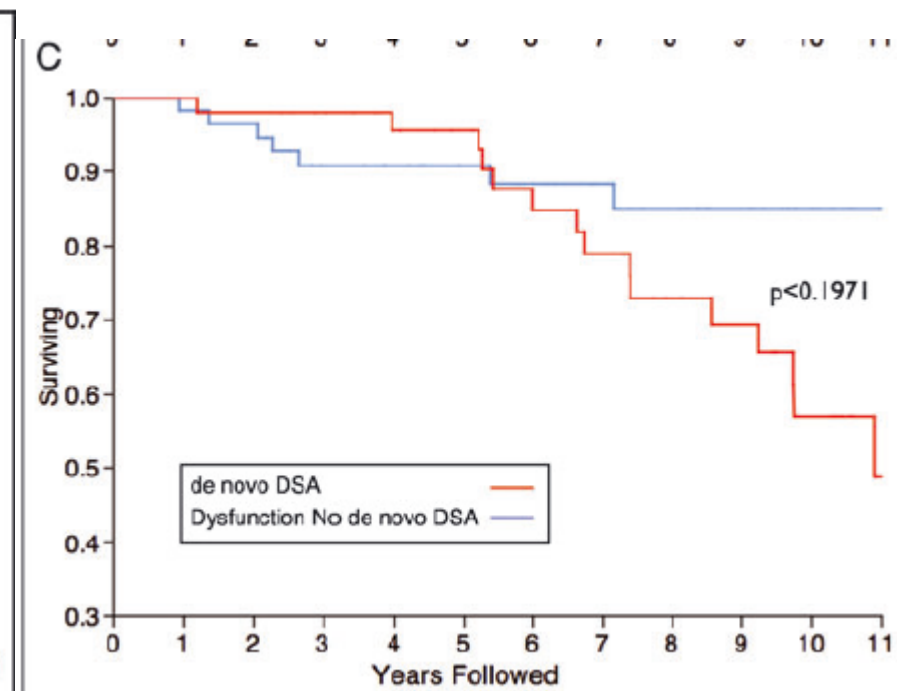
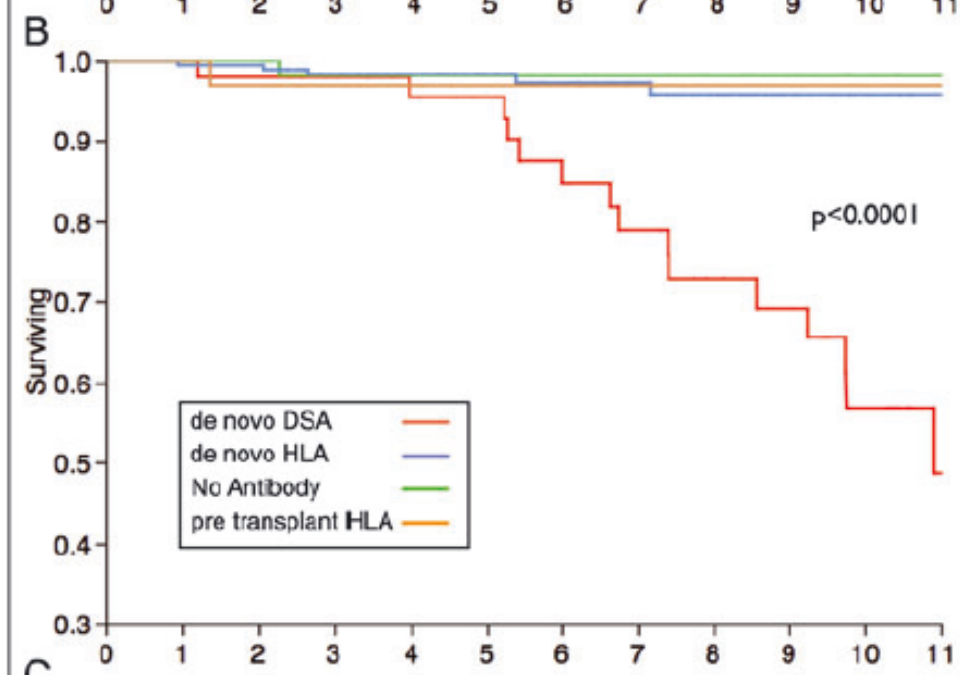
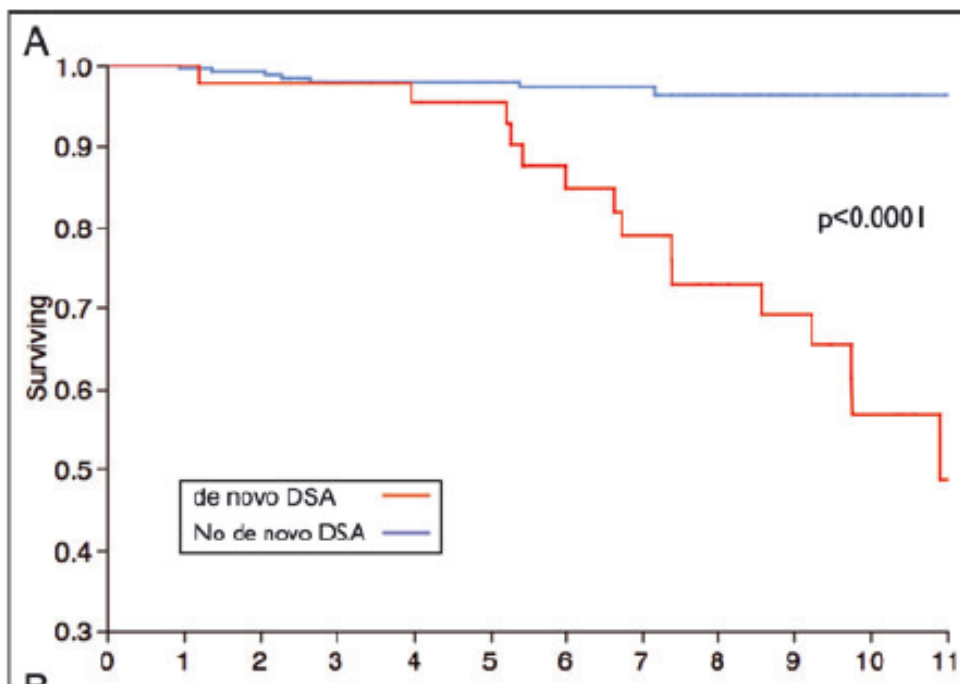


# 慢性拒絶反応の原因は??

- 免疫抑制が不足することに伴う新規抗ドナー抗体(de novo donor specific antibody: de novo DSA)が産生されることによる慢性抗体関連型拒絶反応の可能性が高いことが分かってきた。

DSAとはドナーのHLA抗原に対する抗HLA抗体





De novo DSA陽性は明らかにgraft survivalが不良。

# De novo DSA産生と慢性抗体関連型 拒絶反応との関係

名古屋第二赤十字病院で施行した腎移植患者で外来フォロー中の患者さん  
882例に対し2009年-2012年にかけて年1回 DSA産生の有無を検討した。  
Pre-existing DSA症例42例は本検討から除外し、840例を対象とした。

DSA陽性症例                      77例/840例    (9.2%)

de novo DSA陽性症例のうち移植腎機能が安定してる25例に対し腎生検を行い、  
de novo DSA陽性と慢性抗体関連型拒絶反応との関係を調べた

# 結果

25例のde novo DSA陽性症例中  
慢性抗体関連型拒絶反応症例

11例/25例(44%)



腎機能が正常でもde novo DSAが陽性化している人は約半分が拒絶を来している！！

治療法はあるのか??

# 我々の治療介入のプロトコール

腎生検により CAMR



代謝拮抗剤がfreeになっている症例 or MzやAzの症例



CTMR合併は  
ステロイドパルスも追加  
MMFの追加・変更  
MPA-AUC0-12(EMIT)  
50-80mg・h/Lをtarget

すでにMMFが入っておりMPA-AUC0-12  
(EMIT) 50mg・h/L以上に収まっている症例



CTMR合併はステロイドパルスも追加  
+  
半年以内に致死的な感染症なし  
70歳未満の症例に対し  
DFPP2回+リツキササン200mg/body

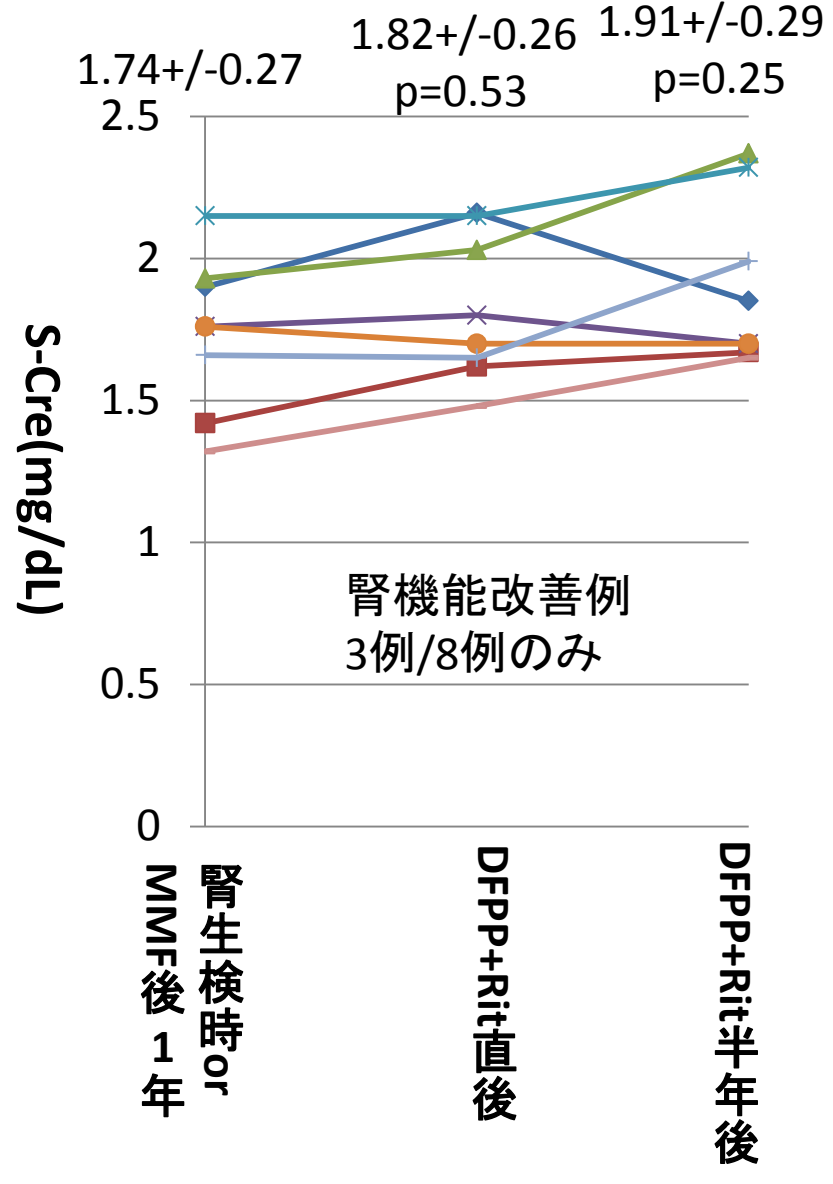
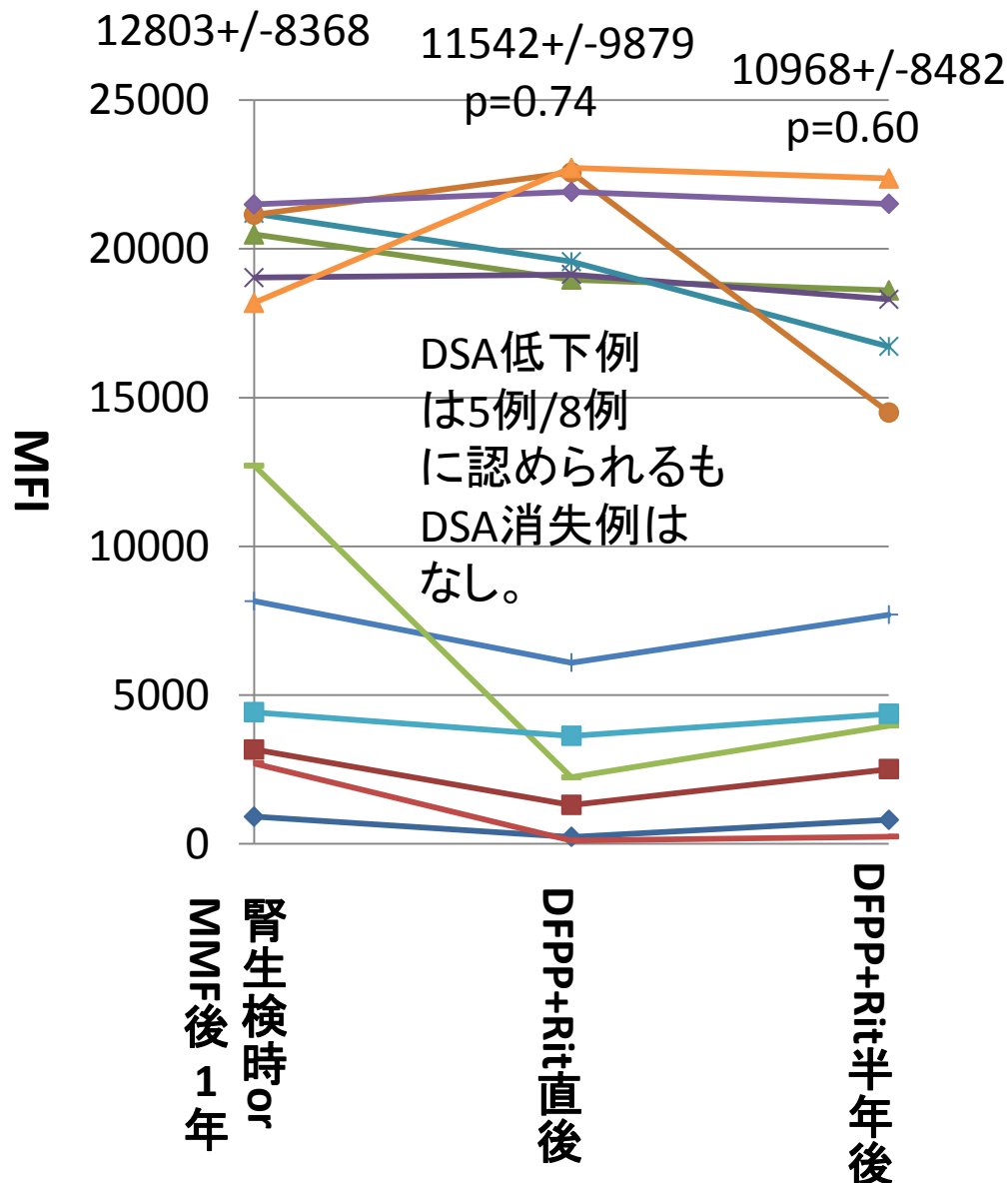


1年間継続し抗体価  
不変,悪化例



抗体価モニタリング、CD19/20モニタリング  
状況みて、2年後評価腎生検予定。  
無効症例に対し  
追加治療は現状はない。

# Subclinical CAMRに対する DFPP+rituximab(8例)



欧米においてもこの慢性抗体関連型拒絶反応に対する有効な治療法は確立されたものではなく、実験段階。

当科でも臨床試験下で、治療を試みているが有効な方法が確立できていない！！



すなわちde novo DSAができてしまったからは手遅れで作らせないことが大事！！

# どういう人がde novo DSAを作りやすいか？

Table 2: Clinical pathologic course before dnDSA detection

	No dnDSA (n = 268)	Total dnDSA (n = 47)
Non-adherence	8%	49%***
DGF requiring dialysis	12%	11%
Clinical rejection, 0-6 months	13%	28%*
Subclinical rejection, 0-6 months	15%	26%
Clinical rejection, 7-12 months	3%	6%
12-Month serum Cr. (μmol/L)	113 ± 44	116 ± 44
dnDSA onset (months)	-	56 ± 36
Month proteinuria ≥0.5 g/d	51 ± 40 (n=43)	67 ± 34 (n=25)
Month Cr ≥ 25% baseline	34 ± 31 (n=33)	68 ± 31 (n=29)***

怠薬

移植から半年以内の拒絶反応の既往

Base lineから25%以上クレアチニンが上昇している人

Significance level compared to the No dnDSA group \*p < 0.05, \*\*p < 0.01, and \*\*\*p < 0.001.



# 薬を飲み忘れないための工夫①

薬が多くて飲むのが大変！というあなたには…

- ケースに小分けする

毎日1日分の薬をケースに小分けすることで、飲み忘れたり、飲んだかどうかわからなくなないように工夫しましょう

- 薬を一包化（いっぽうか）してもらおう

種類ごとに分かれているお薬を

「朝食後」「夕食後」など、飲む

タイミングごとに袋に小分けできます。

薬によっては一包化できないものもあるので、

主治医の先生や薬剤師に相談しましょう



## 薬を飲み忘れないための工夫②

うっかり飲み忘れてしまう！というあなたには…

- 飲む時間を一定にする

朝食の後や歯磨きの前後など、お薬を飲む時間を一定にしましょう

- 置く場所を決めておく

朝食をとる席のそばや洗面所など、決まった場所に置くことで習慣づけましょう

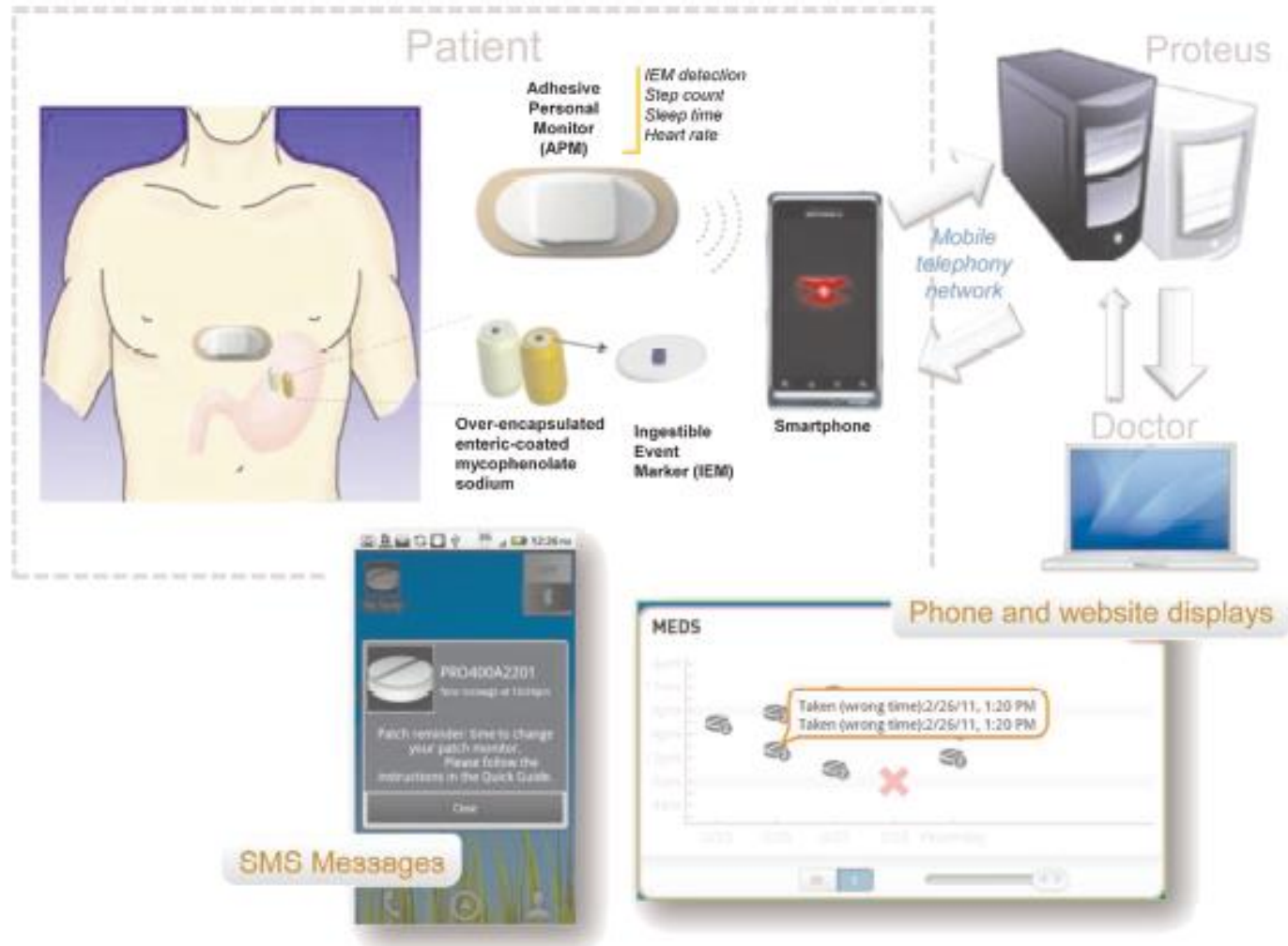
- 家族に声をかけてもらおう、アラームを鳴らす

お薬を飲むタイミングをご家族にあらかじめ伝え、「ちゃんと飲んだ？」と確認してもらえば、飲み忘れに気づくことができます。



# 最近のユニークな報告 (スイス、ドイツ)

*Transplantation* Volume 96, Number 3, August 15, 2013



- ▶ De novo DSA産生は慢性拒絶反応の原因の主。
- ▶ De novo DSA産生の原因として怠薬、急性拒絶反応の既往があり、免疫抑制剤を飲み続けることが長期生着につながる。
- ▶ De novo DSAが産生された場合の有効な治療は現在のところ確立されたものではなく、作らせないことが重要である。



名古屋第二赤十字病院

**移植外科**

西平守邦, 日高 悠嗣, 山本貴之 辻田誠 平光高久 後藤憲彦  
鳴海俊治 渡井至彦

**レシピエント移植コーディネーター**

野畑真由美 今井美登子

**小児腎臓科**

後藤智紀 畔柳佳幸 笠原克明 後藤芳充

**腎臓内科**

堀家敬司 稲熊大城 武田朝美 両角國男

**検査部**

深見 晴恵

**HLA検査室**

黒木 聖久 坂本慎太郎

**薬剤部**

加藤真梨奈



名古屋大学大学院医学系研究科 移植免疫学  
松田佳子 小林孝彰



増子記念病院 移植外科

植木常雄 片山昭男

レシピエント移植コーディネーター

山上孝子

**ご静聴ありがとうございました**



あいち小児保健医療総合センター腎臓科  
田中一樹 日比野聡 岩田直之 中野優  
山川聡 永井琢人 上村治



愛知医科大学 臓器移植外科学  
堀見孔星 松岡 裕 打田和治



豊橋市民病院  
移植外科 長坂隆治