

導入免疫抑制剤投与により生体腎移植当日に 無顆粒球症をきたした慢性腎不全の1例

松本 敬優, 小林 恭, 村上 薫, 大久保和俊
根来 宏光, 寺田 直樹, 杉野 善雄, 山崎 俊成
松井 喜之, 井上 貴博, 神波 大己, 吉村 耕治
小川 修

京都大学大学院医学研究科泌尿器科学教室

PERIOPERATIVE AGRANULOCYTOSIS INDUCED BY IMMUNOSUPPRESSANTS IN A RENAL GRAFT RECIPIENT: A CASE REPORT

Keiyu MATSUMOTO, Takashi KOBAYASHI, Kaoru MURAKAMI, Kazutoshi OKUBO,
Hiromitsu NEGORO, Naoki TERADA, Yoshio SUGINO, Toshinari YAMASAKI,
Yoshiyuki MATSUI, Takahiro INOUE, Tomomi KAMBA, Koji YOSHIMURA
and Osamu OGAWA

The Department of Urology, Kyoto University Graduate School of Medicine

A 20-year-old man with end-stage renal disease was scheduled to have an ABO-incompatible living kidney transplantation donated by his mother. His complete blood count including differential white blood cell count was normal before preoperative immunosuppressive therapy including mycophenolate mofetil (MMF), tacrolimus (FK506), and prednisolone was started 3 weeks before the operation. The dosage of MMF was initially 2,000 mg/day, but was reduced to 500 mg/day due to diarrhea 10 days before the operation. He received rituximab 13 days before the operation. The neutrophil (Neu) count was 3,100/ μ l a day before the operation. Transplant surgery was finished without any complications. The Neu count was found to be 300/ μ l on the day and 80/ μ l the next day. Granulocyte colony-stimulating factor was administered daily. Then the Neu count increased to 9,100/ μ l on postoperative day (POD) 2, and was maintained within the normal range. MMF was re-started on POD 12. The dosage was 500 mg, and was increased to 1,000 mg on POD 21. On POD 30 the 12-hr blood concentration of MMF was 117.2 mg $\times$ hr/l, which was almost double the adequate target dose. Then the dosage was reduced to 500 mg. In this case MMF is the most suspected drug for drug-induced agranulocytosis. Although MMF-induced neutropenia is frequently observed in transplant recipients, it usually happens three months after transplantation or later. The present case is a rare case as it occurred on the day of transplantation. The pharmacokinetics of MMF varies with the individual. Although routine monitoring of blood concentration of MMF is not recommended, specific attention to prevent overdosage should be given particularly in a patient presenting possible adverse effects including diarrhea and depilation.

(Hinyokika Kiyo 60 : 275-278, 2014)

Key words : Living donor kidney transplantation, Agranulocytosis

緒 言

腎移植は末期腎不全に対する有効な治療手段であり、透析療法に比べて生命予後・QOLともに改善が期待できる治療である。免疫抑制剤の進歩に伴いその治療成績は飛躍的に向上しており、通常カルシニューリンインヒビター (CNI)、代謝拮抗薬、副腎皮質ステロイド (PSL) の3剤を中心に術前から投与されることが多い。また血液型不適合症例や HLA 抗体陽性症例に対しては CD20 抗原に対するモノクローナル抗体である rituximab が使用され、脾臓摘除を行わなくても適合症例と遜色のない成績が報告されている。

これらの多剤併用療法は拒絶反応を抑制する一方、血中濃度の治療域が狭く、吸収・代謝・排泄などの pharmacokinetics の個人差が大きいために、症例によっては様々な副作用を引き起こす場合がある。今回、われわれは導入免疫抑制剤投与により生体腎移植当日に無顆粒球症をきたした1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 20歳, 男性
身長 172 cm, 体重 61 kg, BMI 20.6.
既往歴 : 慢性尿細管間質性腎症, 高尿酸血症。

家族歴：特記事項なし

現病歴：生来健康で特に異常を指摘されていなかった。2010年11月健康診断にて腎障害（Cre 2.82 mg/dl）を指摘され、2011年1月腎臓内科にて慢性尿細管間質性腎症と診断された。徐々に腎不全が進行し、2012年6月より血液透析導入となった。母親をドナーとする生体腎移植（ABO 不適合移植：B-型→A+型）を希望され、当科を紹介受診された。術前スクリーニング検査で特に異常はなく、生体腎移植術を予定され、術前3週間前より免疫抑制剤導入となった。

検査値：WBC 6,700/ μ l, Neu 3,300/ μ l, Lymph 2,700/ μ l, Hb 11.6 g/dl, Plt 25.4×10^4 / μ l, AST 1 IU/l, ALT 6 IU/l, Alb 3.6 g/dl, Cre 16.9 mg/dl, CRP 0.1 mg/dl.

経過：術21日前より tacrolimus (FK 506) 6 mg/day (0.1 mg/kg/day), mycophenolate mofetil (MMF) 2,000 mg/day, prednisolone (PSL) 25 mg/day を開始した。FK 506 は血中濃度 8~12 ng/ml を目標として用量調整を行った。術13日前に rituximab 300 mg を投与した。術10日前に下痢が出現し、MMF の副作用と考え 1,000 mg/day に減量したが症状が軽快しないため、翌日に 500 mg/day に減量した。抗体除去のため、術8, 6, 4日前に2重濾過膜血漿交換、術1日前に単純血漿交換を行った。経過中、汎血球減少を認め、術前日検査値は WBC 3,700/ μ l, Neu 3,100/ μ l, Lymph 600/ μ l, Hb 8.0 g/dl, Plt 13.3×10^4 / μ l であった (Fig. 1)。手術は特に問題なく終了した。術当日夜の採血にて WBC 600/ μ l, Neu 300/ μ l と低下を認め、翌日には WBC 300/ μ l, Neu 80/ μ l とさらに低下し 38.8°C の発熱も認めた。発熱性好中球減少症と診断し、cefepime を開始すると共に、granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) の投与を行った。血液培養からは緑膿菌が検出されたが、抗生剤開始後より速やかに解熱を認め炎症反応も低下した。FK 506, PSL は当院のプロトコールにしたがって投与を行ったが、MMF は休薬とした。術後3日目に WBC 11,700/ μ l まで回復し、以後正常範囲以下に減少を認めることはなかった。また貧血、血小板減少の進行も認めなかった。術後12日目に MMF 500 mg/day を再開し、術後21日目に 1,000 mg/day に増量した。術後30日目にクレアチニンの上昇を認め、腎生検を行ったところ、軽度の液性拒絶反応の所見を認めたため、DFPP を行った。また MMF の血中濃度測定を行ったところ、投与後12時間の薬物血中濃度曲線下面積 AUC (0~12) は

め、術8, 6, 4日前に2重濾過膜血漿交換、術1日前に単純血漿交換を行った。経過中、汎血球減少を認め、術前日検査値は WBC 3,700/ μ l, Neu 3,100/ μ l, Lymph 600/ μ l, Hb 8.0 g/dl, Plt 13.3×10^4 / μ l であった (Fig. 1)。手術は特に問題なく終了した。術当日夜の採血にて WBC 600/ μ l, Neu 300/ μ l と低下を認め、翌日には WBC 300/ μ l, Neu 80/ μ l とさらに低下し 38.8°C の発熱も認めた。発熱性好中球減少症と診断し、cefepime を開始すると共に、granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) の投与を行った。血液培養からは緑膿菌が検出されたが、抗生剤開始後より速やかに解熱を認め炎症反応も低下した。FK 506, PSL は当院のプロトコールにしたがって投与を行ったが、MMF は休薬とした。術後3日目に WBC 11,700/ μ l まで回復し、以後正常範囲以下に減少を認めることはなかった。また貧血、血小板減少の進行も認めなかった。術後12日目に MMF 500 mg/day を再開し、術後21日目に 1,000 mg/day に増量した。術後30日目にクレアチニンの上昇を認め、腎生検を行ったところ、軽度の液性拒絶反応の所見を認めたため、DFPP を行った。また MMF の血中濃度測定を行ったところ、投与後12時間の薬物血中濃度曲線下面積 AUC (0~12) は

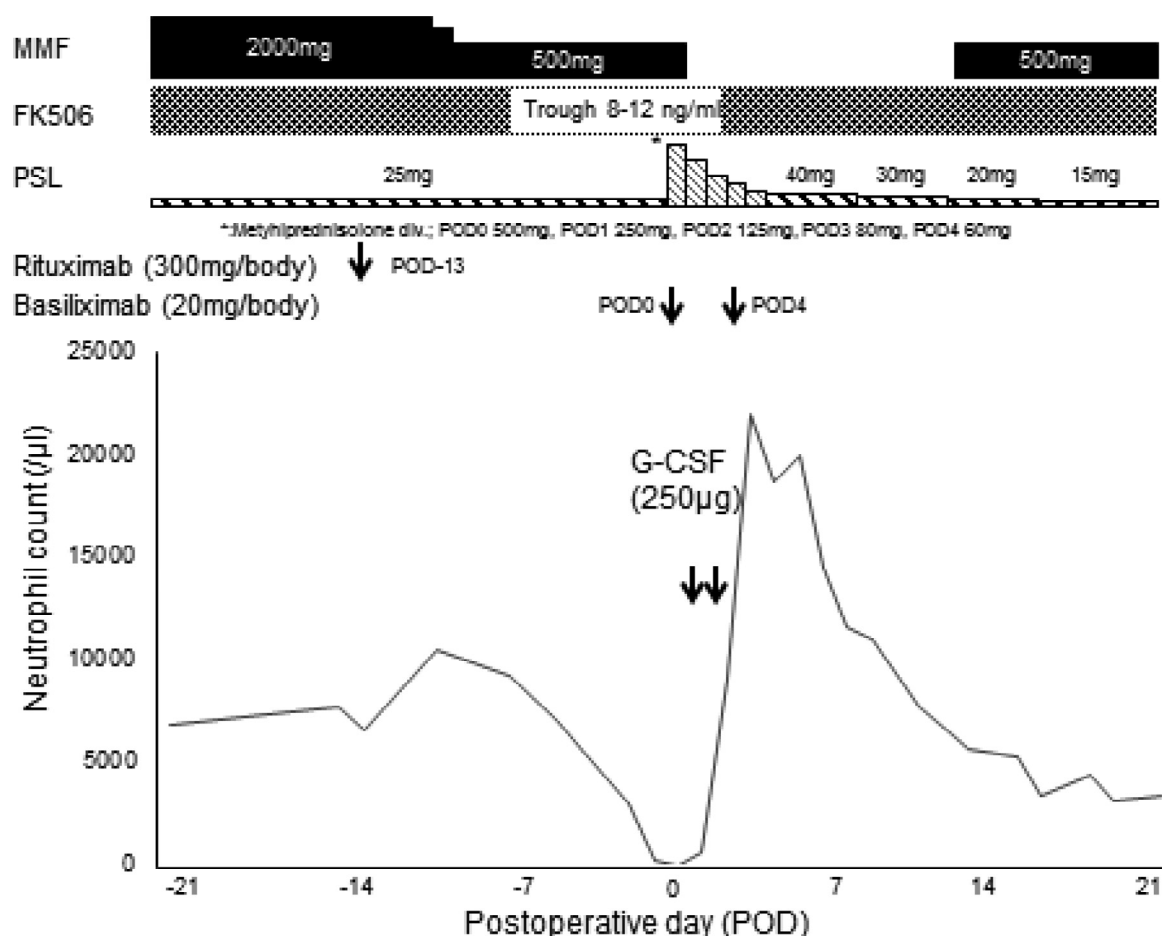


Fig. 1. Neutrophil count of the patient in a 6-week perioperative period. Doses of immunosuppressants are indicated on the top of the figure.

117.2 mg×hr/l と目標濃度の約 2～4 倍の上昇を認めたため、術後35日目より 500 mg/day に減量した。以後クレアチニンは安定し、順調に経過していたが術後55日目に下痢症状が出現し、CMV antigenemia (C10/C11) 陽性所見を認めたため、CMV 腸炎と診断し、ganciclovir の投与を行った。その後症状改善し、腎機能も安定して経過し、術後69日目に退院となった。

考 察

移植後の血球減少は頻度の高い合併症であり、10～55.5%に白血球減少を、4.9～39.5%に好中球減少を認める^{1,2)}。無顆粒球症は好中球数が 100/ μ l 以下と定義され、広義には 500/ μ l 以下とする場合もあるが、本症例では経過中に 80/ μ l まで低下しており、無顆粒球症と診断される。好中球減少は薬剤性、感染など様々な原因によって引き起こされる。移植医療において薬剤性好中球減少の原因となる薬剤は MMF、valganciclovir、CNI、rituximab、proton pump inhibitor (PPI)、ACE 阻害薬など様々であるが、特に問題となる頻度が高いのは MMF と valganciclovir の 2 剤である³⁾。

MMF は mycophenolic acid (MPA) のプロドラッグであり、De novo 系のプリン合成を阻害することにより、T、B リンパ球の DNA 合成を抑制し、免疫抑制作用を発揮する。特に頻度の高い副作用は消化器症状、血球減少である⁴⁾。MMF による好中球減少症に関しては G-CSF の産生を誘導する T 細胞由来の IL-17 が MMF によって抑制されるために引き起こされるとする報告⁵⁾があるが、その詳細については明らかではない。投与から発症までの期間は 79～120 日^{3,6)}と通常は遅発性であり、そのリスクは用量依存性に高くなる。Mourad ら⁷⁾は腎移植患者において副作用が出現した患者の MMF の AUC 平均値が 62 mg×hr/l であったのに対し、副作用を認めなかった患者の AUC 平均値は 39.8 mg×hr/l であったと報告している。こうしたことから MMF の目標血中濃度は 30～60 mg×hr/l と設定されるが、本症例では術後 1 カ月 (1,000 mg/day) で測定した血中濃度が 117.2 mg×hr/l と目標血中濃度を大幅に上まわっており、術前の 2,000 mg/day 投与はかなりの高用量であったと考えられる。また血中 MPA の 95%は albumin に結合しているが、その薬理活性を担うのは遊離の MPA であり、albumin が低い場合、効果・副作用の増強が懸念される⁸⁾。本症例では術前 Alb がやや低値であり、そうした影響もあったのかもしれない。

一方、rituximab は国内臨床試験において 45.9%の白血球減少⁹⁾を認め、時に重篤な好中球減少を引き起こす場合がある¹⁰⁻¹²⁾。投与から発症までの期間は 14

日～5 カ月と幅があるが、ほとんどが遅発性である。これらの報告は悪性リンパ腫や骨髄移植症例に対してより高用量かつ長期間使用したものがほとんどである。本症例における rituximab は低用量かつ単回投与であり、単独で無顆粒球症を引き起こした可能性に関しては懐疑的であるが、MMF との併用により何らかの影響があった可能性は否定できない。

重篤な好中球減少症が起こった場合の対応は原因薬剤の中止、減量と G-CSF の投与であるが、MMF を減量した場合、拒絶のリスクは高くなり、Zafari⁵⁾ らは 6 日以上減量が急性拒絶を発症する有意な因子であったと報告している。したがって G-CSF の投与を行いながら、MMF の減量はなるべく短期間とし、場合によっては azathioprine などの他の薬剤への変更を行うべきである。本症例では血中濃度測定後に至適と考えられる投与量への減量を行い、以後好中球減少症、下痢、脱毛などの副作用を見ていない。術前の MMF 投与開始直後に下痢や脱毛などの発現が見られた時点で血中濃度測定を実施することで、無顆粒球症の発症は未然に防止できた可能性があり、本症例における反省点と考えられる。

MMF の血中濃度も CNI と同様個体差が大きい。腎移植患者における血中濃度測定による用量調整は用量固定投与と比較して、移植腎生着率・移植腎機能・消化管合併症発症率・血液学的合併症発症率に有意差を認めず、感染症発症率はむしろ有意に高かったとのメタ解析結果が報告されており、少なくともルーチンに血中濃度測定に基づく用量調整を行うことは推奨されていない¹³⁾。しかし本症例のように MMF の合併症を疑う症状が見られた場合には、血中濃度測定を行って至適投与量を決定することが望ましいと考えられた。

結 語

免疫抑制剤による好中球減少は通常約 3 カ月目以降に発症することが多いが、本症例のように急激に発症する場合もある。好中球減少により感染のリスクや免疫抑制剤の減量に伴う急性拒絶のリスクが増加するため、早期の徴候を見逃さず、血中濃度測定を行うなど注意深い観察と迅速な対応が必要である。

文 献

- 1) Molina Perez E, Fernandez Castroagudin J, Seijo Rios S, et al.: Valganciclovir-induced leukopenia in liver transplant recipients: influence of concomitant use of mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* **41**: 1047-1049, 2009
- 2) Rerolle JP, Szlag JC and Le Meur Y: Unexpected rate of severe leucopenia with the association of mycophenolate mofetil and valganciclovir in kidney

- transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* **22**: 671-672, 2007
- 3) Brum S, Nolasco F, Sousa J, et al.: Leukopenia in kidney transplant patients with the association of valganciclovir and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* **40**: 752-754, 2008
- 4) Hood KA and Zarembski DG: Mycophenolate mofetil: a unique immunosuppressive agent. *Am J Health Syst Pharm* **54**: 285-294, 1997
- 5) von Vietinghoff S, Ouyang H and Ley K: Mycophenolic acid suppresses granulopoiesis by inhibition of interleukin-17 production. *Kidney Int* **78**: 79-88, 2010
- 6) Zafrani L, Truffaut L, Kreis H, et al.: Incidence, risk factors and clinical consequences of neutropenia following kidney transplantation: a retrospective study. *Am J Transplant* **9**: 1816-1825, 2009
- 7) Mourad M, Malaise J, Chaib Eddour D, et al.: Correlation of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters with side effects in kidney transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Clin Chem* **47**: 88-94, 2001
- 8) Banerjee R, Halil O, Bain BJ, et al.: Neutrophil dysplasia caused by mycophenolate mofetil. *Transplantation* **70**: 1608-1610, 2000
- 9) Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M, et al.: Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. *Ann Oncol* **13**: 928-943, 2002
- 10) Voog E, Morschhauser F and Solal-Celigny P: Neutropenia in patients treated with rituximab. *N Engl J Med* **348**: 2691-2694; discussion 2691-2694, 2003
- 11) Cairoli R, Grillo G, Tedeschi A, et al.: High incidence of neutropenia in patients treated with rituximab after autologous stem cell transplantation. *Haematologica* **89**: 361-363, 2004
- 12) Chaiwatanatorn K, Lee N, Grigg A, et al.: Delayed-onset neutropenia associated with rituximab therapy. *Br J Haematol* **121**: 913-918, 2003
- 13) Wang X, Qin X, Wang Y, et al.: Controlled-dose versus fixed-dose mycophenolate mofetil for kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation* **96**: 361-367, 2013

(Received on January 14, 2014)

(Accepted on February 13, 2014)