

移植後冠動脈硬化症に対するmTOR阻害薬 (エベロリムス)の当院での使用経験 — 血管内超音波検査所見について —

Our Clinical Experience with mTOR Antagonist (Everolimus) in Patient with Cardiac Allograft Vasculopathy: With the Intravascular Ultrasound Imaging

村松 俊裕^{1,*} 小泉 智三¹ 菊谷 敏彦¹ 佐藤 純一¹ 杉 佳紀¹ 與澤 直子¹ 池田 礼史¹ 丹野 巡¹
中埜 信太郎¹ 小宮山 伸之¹ 西村 重敬¹ 井口 篤志²

Toshihiro MURAMATSU, MD^{1,*}, Tomomi KOIZUMI, MD¹, Toshihiko KIKUTANI¹, Junichi SATO¹, Keiki SUGI, MD¹, Naoko YOZAWA¹, Yoshifumi IKEDA, MD¹, Jun TANNON¹, Shintaro NAKANO¹, Nobuyuki KOMIYAMA, MD, FJCC¹, Shigeyuki NISHIMURA, MD, FJCC¹, Atsushi IGUCHI, MD²

¹ 埼玉医科大学国際医療センター心臓内科, ² 同 心臓血管外科

要約

20歳代女性, 拡張型心筋症. 17歳時に心原性ショックで左心補助装置(LVAS)と右心補助装置(RVAS)装着術施行. RVASは1カ月で離脱し, VAS装着518日目の2006年に心移植術施行(総虚血時間126分). シクロスポリンA(CyA), ミコフェノール酸モフェチル(MMF), プレドニゾロン(PSL)で免疫抑制療法を開始, 早期に2度中等度拒絶反応がありCyAをタクロリムス(TAC)に変更, 以降拒絶反応は認めなかった. 2007年冠動脈造影で有意狭窄は認めなかったが, 血管内超音波検査(IVUS)でびまん性プラーク(Stanford分類class II~III, 冠動脈入口部から遠位30mmまで1mm間隔ごとに算出したプラーク容積197.3mm³, %プラーク容積63.4%)を認めたため, エベロリムス(EVL)開始. 2011年(投与3年9カ月)のIVUSでプラーク容積147.6mm³, %プラーク容積47.7%と冠動脈病変の改善を認めた. 心臓移植後遠隔期の予後を左右する移植後冠動脈硬化症にEVLは有用であり, その観察にはIVUSが有用であったので報告する.

<Keywords> 移植
冠動脈疾患
血管内超音波/ドプラー

免疫抑制
薬物療法

J Cardiol Jpn Ed 2013; 8: 50 – 56

はじめに

心臓移植後の予後を大きく左右する移植後冠動脈硬化症(cardiac allograft vasculopathy: CAV)に対する対処として, これまでは, 急性拒絶反応予防, サイトメガロウイルス感染予防, 冠動脈危険因子となる高血圧・脂質異常症・糖尿病(耐糖能異常)などの管理をするといった予防対策が主体で, 高度に進行したものには再移植のみが治療法であった. 近年, mTOR阻害薬(mammalian target of rapamycin: エベロリムス(EVL))がCAVの治療薬となることが期待されて, 使用例が増えている. 今回われわれは, CAVに対して

EVLを使用して血管内プラーク退縮を血管内超音波検査(IVUS)で確認できた症例を経験したので, 報告する.

症例

症例 20歳代, 女性.

移植前経過: 1997年10歳時学校検診で心電図異常(多源性心室性期外収縮)を指摘され近医受診, ホルターECGにて非持続性心室頻拍を認めたため近院に精査目的で入院, 拡張型心筋症と診断された. 加療開始したが経時的に心不全症状が増悪, 次第に治療抵抗性心不全となり入退院を繰り返していた. 2005年1月心原性ショックのため当院に転院し, 左心補助装置(LVAS, ニプロ型) + 右心補助装置(RVAS, ニプロ型)装着術を施行. RVASは翌月には離脱でき, 心臓移植登録をして移植待機し2006年(VAS装着518日目)に心

* 埼玉医科大学国際医療センター心臓病センター心臓内科
350-1298 日高市山根 1397-1
2012年1月16日受付, 2012年2月27日改訂, 2012年3月21日受理

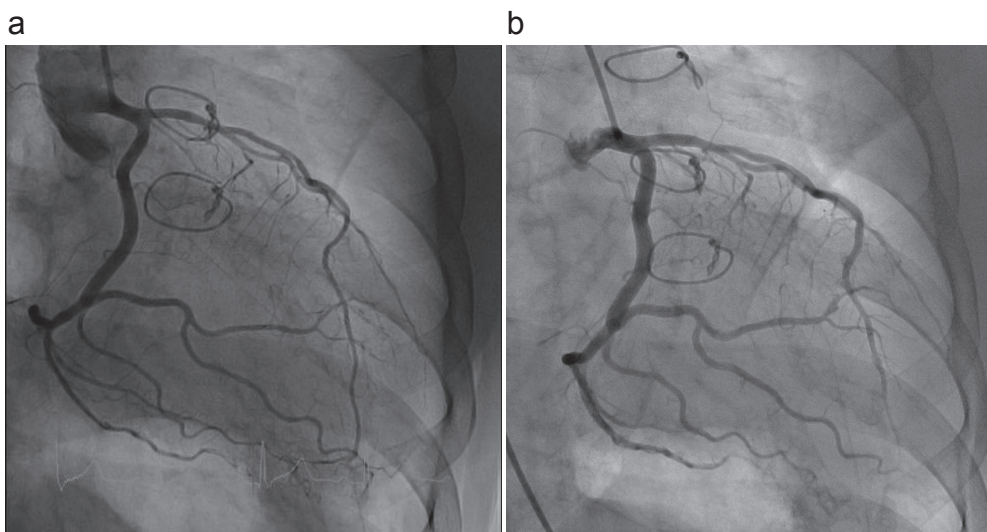


図1 冠動脈造影検査。
a: 治療前 (2007年). b: 治療3年9カ月後 (2011年). ともに有意狭窄は認めない.

Cross-Sectional IVUS Analysis

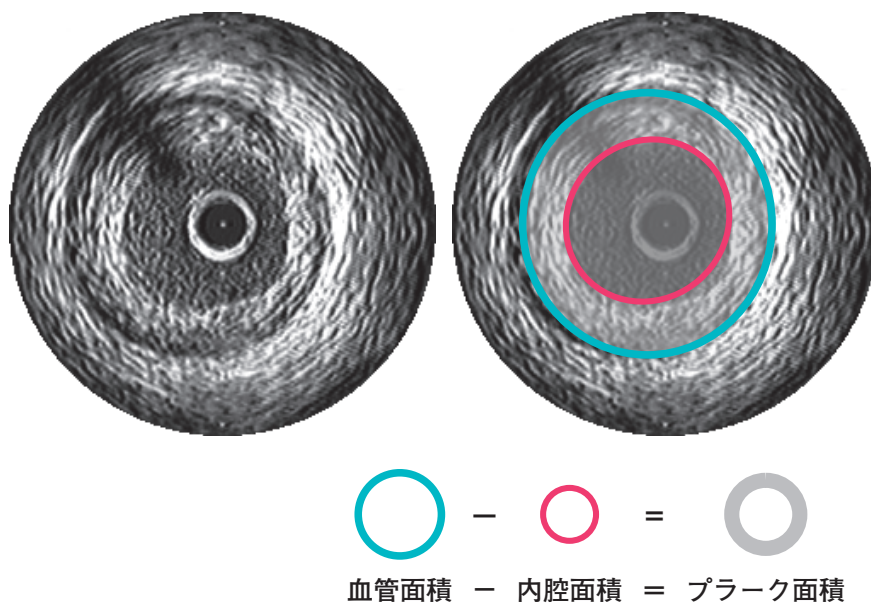


図2 血管内超音波検査の断面積解析.

移植を施行した.

移植後経過: 総虚血時間126分, Lower-Shumway 術にて心移植を施行. シクロスポリン (CyA)・ミコフェノール酸モフェチル (MMF)・プレドニゾロン (PSL) にて免疫抑制療法を開始した. 術後1カ月目と2カ月目に自・他覚的所見, 心

エコーや血行動態 (血圧, 尿量など) に異常は認めなかったが, 定期心筋生検で grade III の細胞性拒絶反応を認めた. C4d免疫染色などで液性拒絶反応は認めなかった. 拒絶反応に対してはステロイドパルス療法を施行し CyA はタクロリムス (TAC) に変更した. この変更後, 生検では拒絶反応は

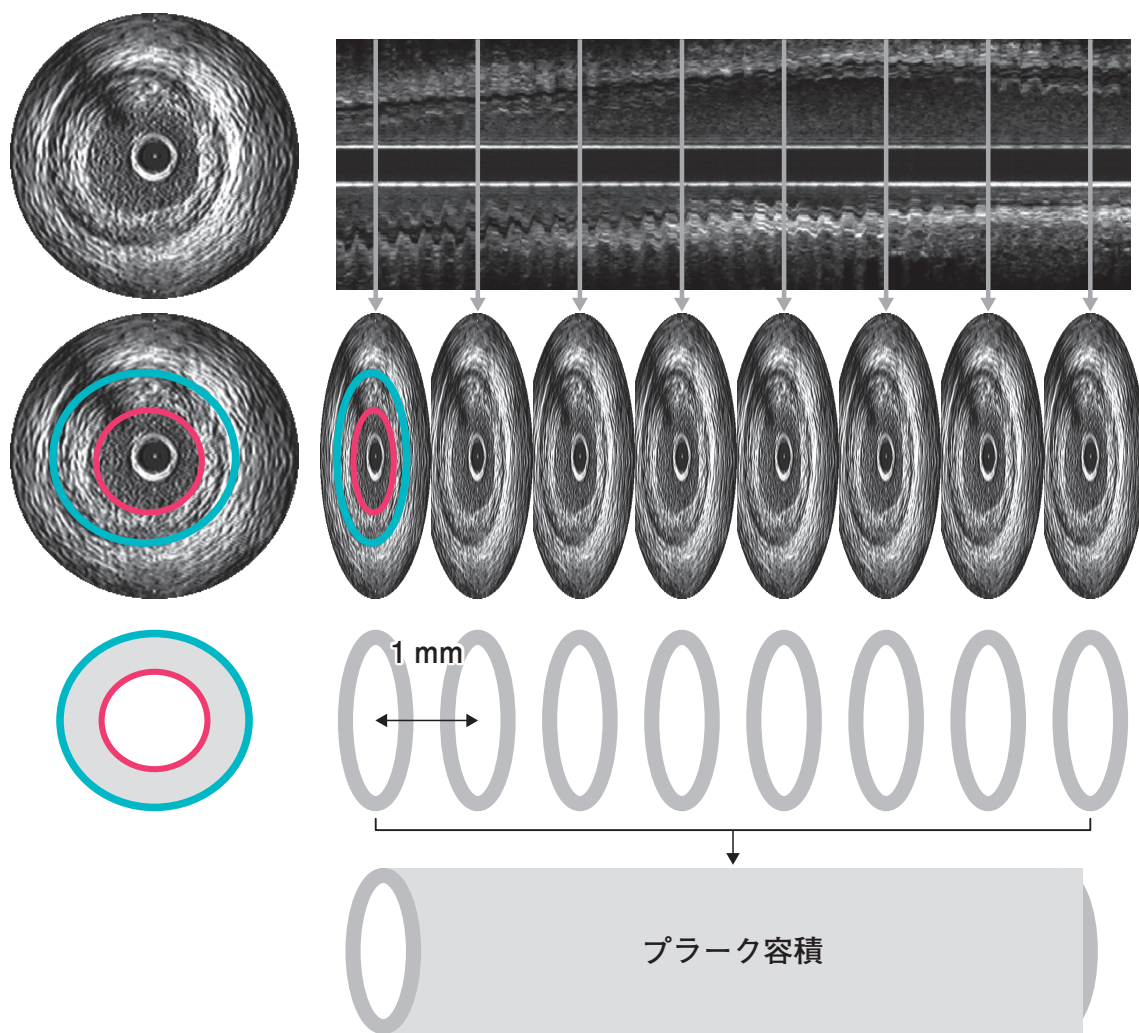


図3 連続的血管容積解析の方法.

LAD入口部から遠位側30 mmまで、1 mm間隔ごとに算出したプラーク面積についてSimpson法により各フレーム間を補間し、容量分析してプラーク容積を求めた。

認めなかった。またサイトメガロウイルス感染もなかった。

2007年8月に心臓カテーテル検査を施行、冠動脈造影に有意狭窄は認めなかった(図1)が、IVUS上左前下降枝(LAD)にびまん性プラークを認めた。IVUS手技は左冠動脈に硝酸イソソルビド1 mgを注入後、前下行枝にIVUS(Atlantis SR pro 40 MHz)挿入しauto pull-back装置にて引き抜きながらビデオ収録した。血管面積(外弾性板・外膜縁より内側)と血管内腔面積(内膜縁より内側)を求め、プラーク面積(血管面積-血管内腔面積)を計算した。さらにLAD入口部から遠位30 mmまで、1 mm間隔ごとに算出したプラーク面積についてSimpson法により各フレーム間を補間し、容量分析

してプラーク容積を求めた(図2, 3)。本例プラークは同心性、びまん性であることからcardiac allograft vasculopathyと診断し、TAC, MMF, PSL(維持量5 mg/day)に加えてEVLを1.0 mg/dayから投与開始し、EVLの治療目標血中濃度(3~8 ng/ml)到達後にMMFは中止、PSLも漸減、2011年7月中止とした。

EVL投与前血液・生化学検査:白血球4,900/ μ l, Hb 12.9 g/dl, 血小板31.3万/ μ l, AST 28 U/l, ALT 38 U/l, Cr 0.43 mg/dl, T-Chol 164 mg/dl, HDL-C 74 mg/dl, LDL-C 75 mg/dl, FBS 100 mg/dl, CRP 0.01 mg/dlと異常を認めなかった。

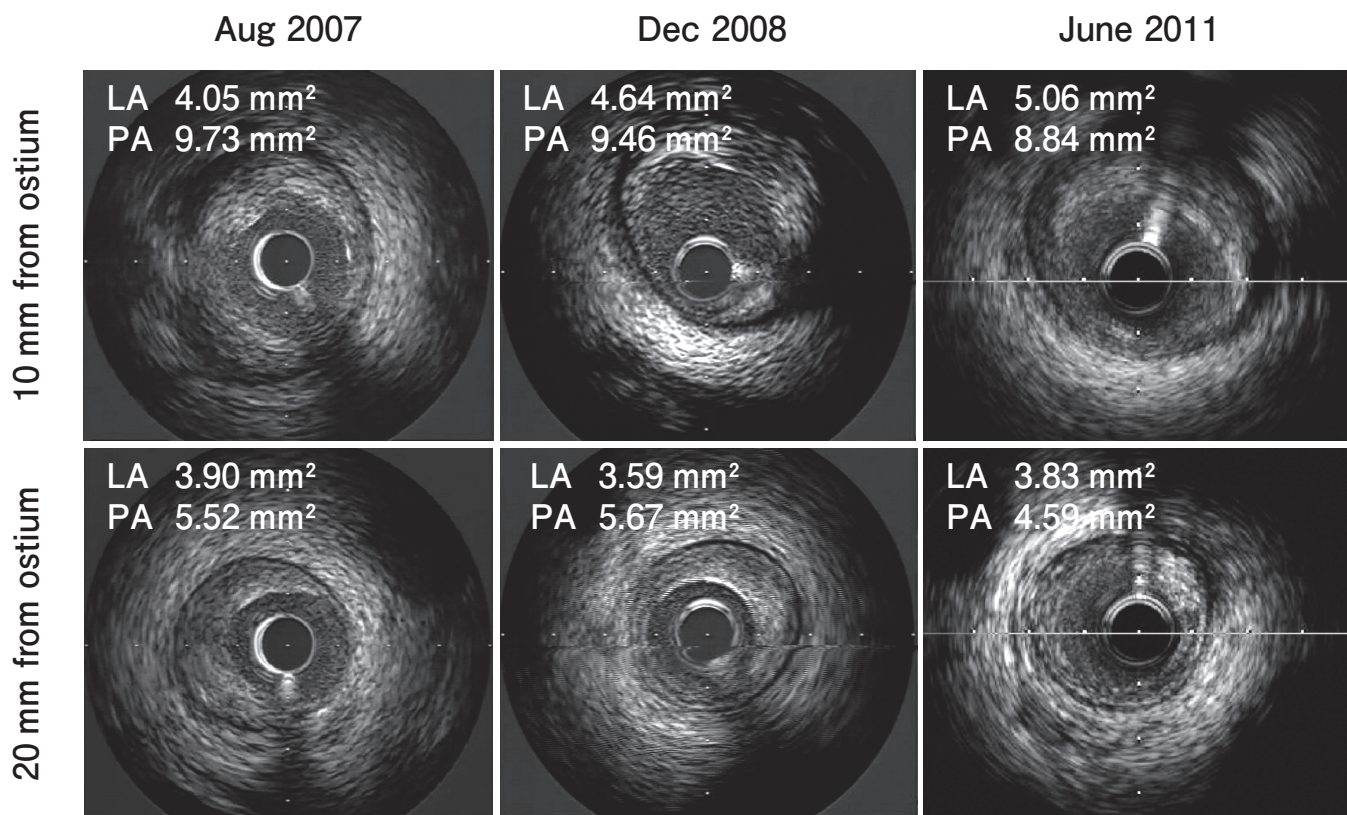


図4 IVUS画像（血管断面積）.
LA : lumen area, PA : plaque area.

EVL開始後、2009～2010年は心臓カテーテル検査の回避希望が強く冠動脈造影CTと負荷心筋シンチグラフィでの代用となったが、冠動脈の内膜増殖抑制を期待して2007年から投与3カ月後、6カ月後、その後1年ごとの冠動脈造影検査とIVUSを施行した（図4）。粥腫は投与前プラーク容積197.3 mm³、%プラーク容積63.4%であったが、EVL投与後3年9カ月後にはプラーク容積147.6 mm³、%プラーク容積47.7%と冠動脈病変の退縮を認めた。

心臓カテーテル検査の間に施行した負荷心筋血流シンチグラフィも虚血所見は認めず、患者は心移植後まもなく復学し卒業して、現在は元気に就業中である。

考 察

心移植後遠隔期の合併症で予後に大きく関与するものとして、移植後冠動脈硬化症と悪性腫瘍（特に、移植後リンパ増殖性疾患：PTLD）が知られている¹⁻³。移植後5年で移植心の1/3にCAVがみられるといわれ¹、病変は同心性、びま

んに進行、また除神経の影響からしばしば自覚症状に乏しいことが特徴とされている⁴。Kapadiaらは移植1年の早期に冠動脈内膜肥厚(CAV)が生じることを報告⁵、Kobashigawaは、移植後1年の早期に0.5 mmの冠動脈内膜肥厚を認める群の予後は不良であることを報告している^{6,7}。高度に進行したCAVに対しては再移植しか治療法はないといわれているが、近年、CAVに対してEVLの効果が期待されている⁸⁻¹⁰。mTOR阻害薬の作用機序は、細胞質内のFK506結合蛋白12と複合体形成をして、これがmTORと結合してキナーゼ活性を抑制することでT細胞、B細胞、血管平滑筋細胞の細胞分裂周期をG1期で停止させると考えられている¹¹。PTLDではEpstein-Barrウイルスと関連しBリンパ球が増殖するが、この細胞増殖も抑制することが報告されている^{12,13}。

今回、心移植後1年目のIVUS所見でCAVを認めた症例に、TACに加えてmTOR阻害薬エベロリムスで加療したところ、3年9カ月に、粥腫はプラーク容積197.3 mm³から147.6 mm³に、%プラーク容積63.4%から47.7%に減少した（図5）。

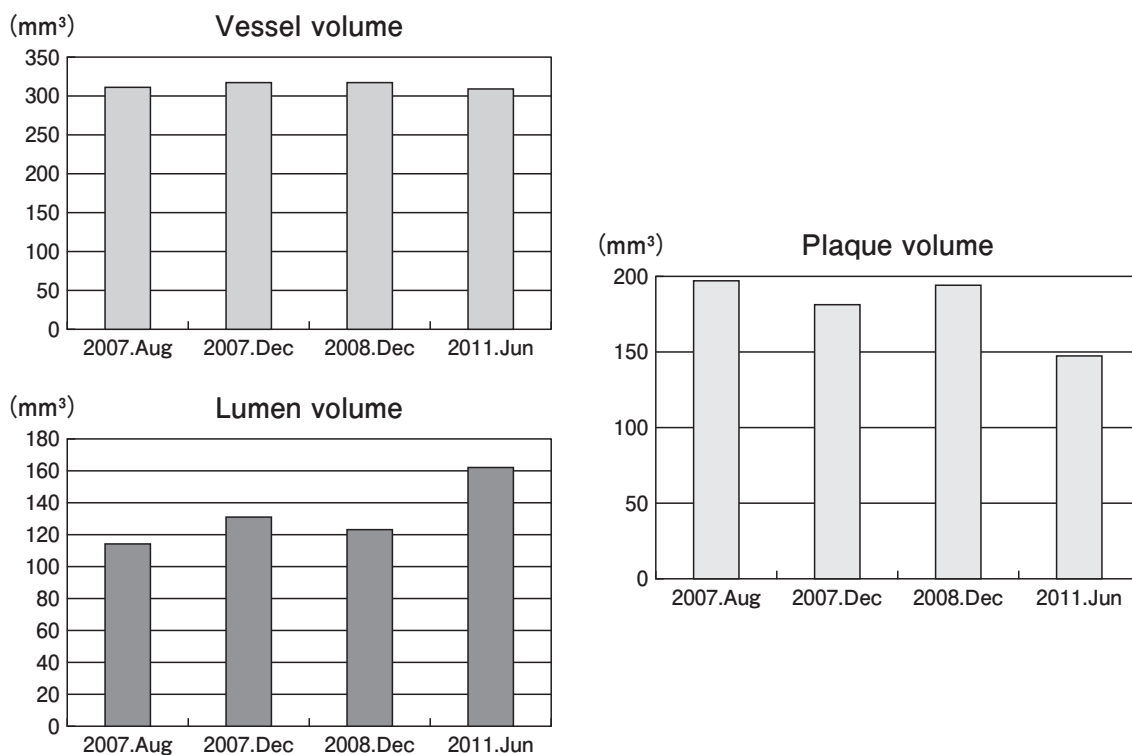


図5 IVUSでの連続的血管容積解析 (エベロリムス治療前・後). EVL投与前 (2007, Aug), 投与後3カ月 (2007, Dec), 1年3カ月 (2008, Dec), 3年9カ月 (2011, Jun) を解析した.

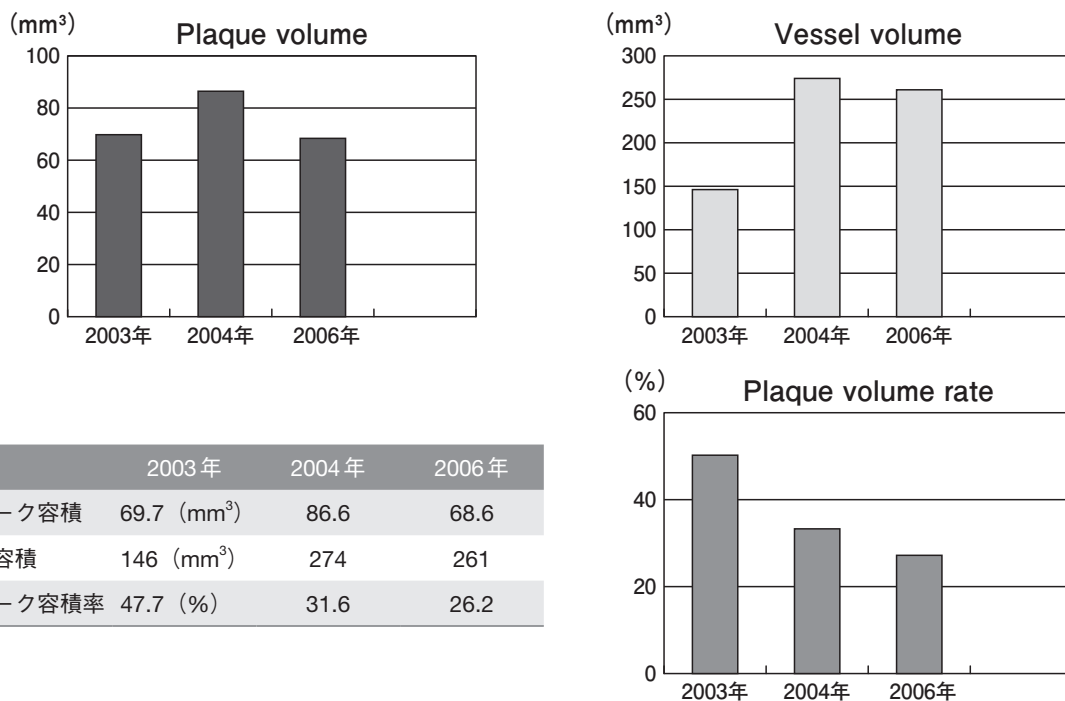


図6 IVUSでの連続的血管容積解析. 1998年心臓移植. 移植後5年のIVUSにてCAVを認め, IVUSで経過観察をした症例. Plaque volume rate = (plaque volume/vessel volume) × 100.

以前われわれが経験したmTOR阻害薬非投与のCAV例では有意な粥腫退縮は得られず、血管径増大は経時的な血管リモデリングにより生じていくことを経験した(図6)。この症例は移植後5年目となる2003年、スクリーニング検査でCAVを認めた。mTOR阻害薬であるシロリムス(SRL)は、腎毒性が少ないことから腎移植後の拒絶反応予防薬として1999年に米国で、2001年にヨーロッパで臨床応用が開始されたが、日本国内においては未承認薬で2003年当時も使用できなかったため、CAVの治療法として標準的な冠動脈危険因子に対する治療と、Pethigらの報告¹⁴⁾を参考にしてMMFとの加療を行いIVUSで経過観察を行った。

この非mTOR阻害薬投与例と比較して、EVL投与例は直接的に粥腫を退縮させ、その治療効果は少なくとも投与1年以上を経て出現する様子をIVUS検査で観察できた(図4,5)。

SRL, EVLは希少薬のイメージを持つが、すでに多くの循環器内科医は薬剤溶出性ステントのdrug eluting stentとしてCypherステント、あるいはその後のPROMUS/XIENCE Vステントで冠動脈形成術後の再狭窄予防に効果があることを経験している。しかし、2007年に他の臓器移植に先駆けて心移植に対しEVLが承認されて以来、わが国ではCAV進展予防に対しての使用例で増加しているが、その使用時期などについてはまだ確立していない。

EVLはSRL誘導体で、SRLに比較し半減期が短く副作用が少ないことが特徴であるが¹⁵⁾、ステントのような局所的使用に比べ、全身投与(内服)では面皰、高血糖、脂質異常症、消化器症状、縫合不全や重篤な骨髄抑制、間質性肺炎や肝炎ウイルスの再活性化など副作用が問題となるからである。移植後1年目からの使用であったが、本例の副作用は、EVL導入後に遷延する口内炎は認めたものの、内服継続に支障とはならない程度のものであった。

しかし移植直後からEVLを使用する場合は、特に術後縫合不全など危惧される問題がある。したがって現状は、移植直後はカルシニューリンインヒビター(CSA, TAC)、MMF、PSLを主体とする通常の免疫抑制療法を行い、移植後1年の早期に0.5 mmの冠動脈内膜肥厚を認めるような症例にEVLを使用することが妥当と考える。この場合は易感染性を考慮し、併用するカルシニューリンインヒビターは減量、MMFをEVLに変更するのが一般的と考える。

カルシニューリンインヒビターがもつ腎毒性のため遠隔期に腎機能低下した症例にEVLを使用、CSAを減量するこ

との有効性を報告したのも多く^{16,17)}、遠隔期腎障害出現例に対するEVL活用も期待される。移植後1年より初期段階でのEVL使用については、今後、臨床経験数を増やして検討していく必要があると思われる。

文 献

- 1) Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Kucheryavaya AY, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report—2008. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 943–956.
- 2) Keck BM, Bennett LE, Rosendale J, Dailey OP, Novick RJ, Hosenpud JD. World-wide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT International Registry for Thoracic Organ Transplantation. *Clin Transpl* 1999; 13: 35–49.
- 3) Morrison VA, Dunn DL, Manivel JC, Gajl-Peczalska KJ, Peterson BA. Clinical characteristics of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Am J Med* 1994; 97: 14–24.
- 4) Billingham ME. Histopathology of graft coronary disease. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 538–544.
- 5) Kapadia S, Nissen S, Tuzcu M. Impact of intravascular ultrasound in understanding transplant coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 140–150.
- 6) Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, Tuzcu EM, Smith AL, Valentine HA, Yeung AC, Mehra MR, Anzai H, Oeser BT, Abeywickrama KH, Murphy J, Cretin N. Multi-center intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five year. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1532–1537.
- 7) Kobashigawa JA. First-year intravascular ultrasound results as a surrogate maker for outcomes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 711–714.
- 8) Delgado JF, Manito N, Segovia J, Almenar L, Arizon JM, Camprecios M, Crespo-Leiro MG, Diaz B, Gonzalez-Vilchez F, Mirabet S, Palomo J, Roig E, de la Torre JM. The use of proliferation signal inhibitors in the prevention and treatment of allograft vasculopathy in heart transplantation. *Transplant* 2009; 23: 69–79.
- 9) Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, Starling RC, Sorenson K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 28: 847–857.
- 10) Valentine H. Prevention of cardiac allograft vasculopathy with Certican (everolimus): the Stanford University experience within the Certican Phase III clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: S191–S196.
- 11) Heitman J, Movva NR, Hall MN. Target for cell cycle arrest by immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science* 1991; 253: 905–909.

-
- 12) Majewski M, Korecka M, Joergensen J, Fields L, Kossev P, Schuler W, Shaw L, Wasik MA. Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus (RAD) suppresses growth of cells derived from posttransplant lymphoproliferative disorder at allograft-protecting doses. *Transplantation* 2003; 75: 1710-1717.
 - 13) Majewski M, Korecka M, Kossev P, Li S, Goldman J, Moore J, Silberstein LE, Nowell PC, Schuler W, Shaw LM, Wasik MA. The immuno-suppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes in vitro and in vivo: A potential approach to prevention and treatment of posttransplant lympho-proliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4285-4290.
 - 14) Pethig K, Heublein B, Wahlers T, Dannenberg O, Oppelt P, Haverich A. Mycophenolate mofetil for secondary prevention of cardiac allograft vasculopathy; influence on inflammation and progression of intimal hyperplasia. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 61-66.
 - 15) Schaffer SA, Ross HJ. Everolimus: efficacy and safety in cardiac transplantation. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 843-853.
 - 16) Gullestad L, Iversen M, Mortensen SA, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L, Bjørtuft O, Ekmehag B, Jansson K, Simonsen S, Gude E, Rundqvist B, Fagertun HE, Solbu D, Bergh CH. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplant* 2010; 89: 864-872.
 - 17) Fuchs U, Zittermann A, Hakim-Meibodi K, Börgermann J, Schulz U, Gummert JF. Everolimus plus dosage reduction of cyclosporine in cardiac transplant recipients with chronic kidney disease: a two-year follow-up study. *Transplant Proc* 2011; 43: 1839-1846.