

---

# エベロリムス導入後に乳糜腹水を生じた 生体腎移植レシピエントの1例

三浦志織、成田伸太郎、佐藤博美、五十嵐龍馬、鶴田 大、  
前野 淳、齋藤 満、井上高光、土谷順彦、佐藤 滋\*、羽瀨友則  
秋田大学大学院医学系研究科医学専攻 腫瘍制御医学系腎泌尿器科学講座  
秋田大学医学部附属病院 腎疾患先端医療センター\*

## Chylous ascites in a living donor kidney transplant recipient treated with everolimus

Shiori Miura, Shintaro Narita, Hiromi Sato, Ryoma Igarashi,  
Hiroshi Tsuruta, Atsushi Maeno, Mitsuru Saito, Takamitsu Inoue,  
Norihiro Tsuchiya, Shigeru Satoh\*, and Tomonori Habuchi  
Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine  
Center for Kidney Disease and Transplantation, Akita University Hospital\*

### <緒言>

乳糜腹水は腹腔内リンパ管の炎症や機械的損傷、解剖学的異常等により発生する病態であり、腎移植レシピエントにおいてもその発症が報告されている<sup>1)</sup>。

mTOR阻害薬は転移性腎細胞癌等の癌治療に使用されているのみならず、細胞性免疫を主とする免疫抑制効果を持つ分子標的治療薬として知られている。従来から生体腎移植における免疫抑制療法の中心的薬剤として使用されてきたカルシニューリン阻害薬に比較し、耐糖能異常や悪性腫瘍発生の頻度が低く、腎移植導入期の免疫抑制剤として近年特に注目されている。エベロリムスはmTOR阻害薬シロリムスの誘導体であり、これまでの臨床試験で移植腎機能の優位性や安全性が示されてきた<sup>2)</sup>。しかし、特有の副作用や稀な有害事象の報告もあり、注意が必要な薬剤と考えられる。

今回、生体腎移植後に乳糜腹水を発症し、エベロリムスの関与を否定できない症例を経験したため、若干の文献的考察とともに報告する。

### <症例>

患者：40歳、男性。

血液型：O型Rh (+)。

既往歴：特発性急性膵炎（腎移植の4カ月前）。その他特記事項なし。

家族歴：兄（長男、次男）が慢性腎臓病。母、母方の兄弟4名、祖父が末期腎不全。

現病歴：顔面と下肢の浮腫が出現し、近医を受診した（腎移植5カ月前）。血清クレアチニン(Cre) 3.85mg/dL、eGFR 14.9mL/分であったので、当院腎臓内科を紹介受診した。血液生化学検査で総蛋白量 (TP) 5.6mg/dL、アルブミン (Alb) 3.0mg/dL、総コレステロール (T.Chol) 301mg/dL、尿検査で尿蛋白量2.3g/日であった。経皮的腎生検で巣状糸球体硬化症 (FGS) と診断され、腎移植を希望して当科紹介となった。

ドナーは40歳、女性（レシピエントとの関係：配偶者）で、血液型一致、抗ドナー抗体は存在せず、免疫学的拒絶反応のリスクは通常レベルであった。

生体腎移植手術は特別な問題なく終了した。移植腎の動脈は内腸骨動脈に、静脈は外腸骨静脈に吻合した。手術時間6時間11分、出血量25mL。術直後は尿量1,000～1,500ml/日とやや少ない日が続いたが、以降は通常の術後経過をたどった。術後1日で食事開始、歩行は術後2日目から行った。術後8日目にはCre 1.09mg/dLに改善した。免疫抑制療法は、当院における免疫学的通常リスクの治療プロトコルに沿い、図1のように行った。術前2日からタクロリムスとミコフェノール酸モフェチル、移植当日からステロイド製剤の投与を開始し、術当日と4日目にバシリキシマブを投与、術後15日目にエベロリムスの投与を開始した。

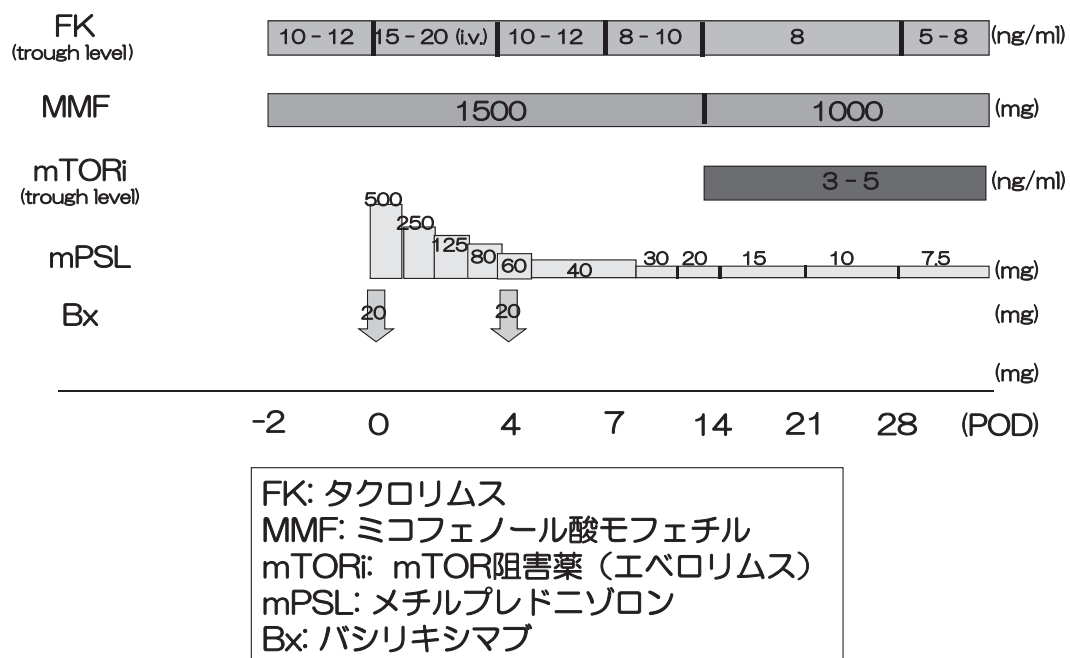


図1 当院における免疫学的通常リスクの治療プロトコル

術後16日目に腹部膨満感が出現、腹部超音波検査で腹水の貯留が認められたので、20日目に腹水穿刺を行った。乳白色に混濁した腹水で、アルカリ性、比重1.011、リバルタ反応陽性、タンパク量0.8g/dL、アミラーゼ19U/L、腹水白血球100/ $\mu$ L、中性脂肪161mg/dLのため、乳糜腹水と診断した。

術後21日目に低脂肪食に変更し、サンドスタチン投与を開始したが改善なく、症状は悪化した。腎移植レシピエントの乳糜腹水に、mTOR阻害薬が関与しているとの報告があることから<sup>3)4)5)6)7)</sup>、

24日目に絶食に変更の上、エベロリムス内服を中止した。25日目からは腹水が徐々に軽快し、移植28日後に膵臓食を再開して、サンドスタチン投与も中止した。45日目の腹部CTで腹水は消失(図2)しており、その後の経過は良好で48日目に退院した。

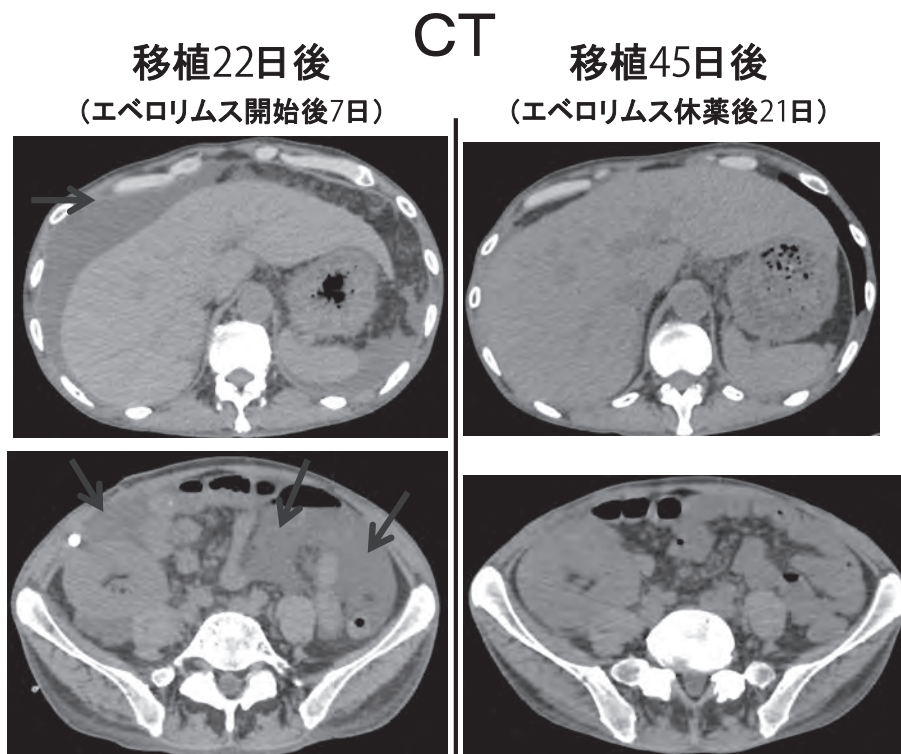


図2 腹部単純CT。矢印は腹水を示す。移植45日後では、腹水がほとんど消失している。

### <考察>

現在報告されている乳糜腹水の原因は、非外傷性と外傷性に大別される。非外傷性の原因は、悪性新生物、先天性疾患、後天性疾患(肝硬変、結核等の感染症、収縮性心膜炎等の循環器疾患、腸回転異常等の消化管疾患、膵炎・サルコイドーシス・ベーチェット病・後腹膜線維症・ネフローゼ等の炎症性疾患)、薬剤性(Ca拮抗薬、シロリムス)である。外傷性の原因は、医原性(術後合併症、放射線照射後合併症)、非医原性(鈍器による腹部外傷、穿通性腹部外傷等)、特発性である<sup>1)</sup>。この中で、本症例との関与が疑われる原因は、術後合併症、膵炎、後腹膜線維症、mTOR阻害薬と考えられる。後腹膜骨盤内の手術で腹腔内リンパ管の損傷の可能性は低いこと、急性膵炎発症から4カ月経過し腹痛やアミラーゼ上昇もないこと、画像上、後腹膜線維症様の所見も無いことを考えると、前者3つは原因として考えにくい。

腎移植レシピエントで乳糜腹水を来した症例はこれまで5例報告されており<sup>3)4)5)6)7)</sup>、表1にまとめた。このうちmTOR阻害薬であるシロリムスを使用していた症例が3例あり、ChenらはIgA腎症で移植から10年経過している55歳の女性、Castroらはアルポート症候群で移植から6.5年経過している38歳の男性、Kulkarniらは腎硬化症で移植1年後プロトコール腎生検後に発症した29歳の女性を報告している<sup>4)6)7)</sup>。シロリムス投与から発症まではそれぞれ、約3カ月、約半年、約2

週間であった。いずれも基礎疾患、発症時期等は様々であったが、mTOR阻害薬による創傷・血管周囲リンパ管の治癒遅延が乳糜腹水に関与した可能性が考察されていた。また、mTOR使用のない2例は、いずれも術中損傷が原因である可能性が示唆されている<sup>3)5)</sup>。

腎移植以外の臓器移植では、生体肝移植で、シロリムス使用6カ月後に乳糜腹水を来した症例が1例報告されている<sup>8)</sup>。しかし、我々が調べた限りでは、エベロリムスが原因で乳糜腹水を来した症例は、これまでに報告されていない。

今回の症例は、他の薬剤による治療や食事制限も併用していることもあり、慢性腎不全、膵炎の既往、手術等も含めた複合的要因が関与している可能性も否定できない。しかし、これまでのmTOR阻害薬による乳糜腹水の報告例と、今回の症例の発症および改善のタイミングから考えると、本症例では乳糜腹水発症にエベロリムスが関与した可能性が示唆される。

表1 乳糜腹水を来した腎移植レシピエントの報告例

	Itoh et al. (1994年)	Kulkarni et al. (2002年)	Wan-Chun et al. (2006年)	Castro et al. (2008年)	Chen et al. (2013年)
年齢	7歳女児	29歳女性	54歳男性	38歳男性	55歳女性
移植からの 発症時期	7日	1年 (移植腎生検時)	1カ月	6.5年	10年
基礎疾患	(不詳)	腎硬化症	糖尿病腎症	アルポート 症候群	IgA腎症
可能性のある 原因	術中損傷	mTOR (sirolimus) リンパ嚢腫	術中損傷 リンパ嚢腫	mTOR (sirolimus)	mTOR (sirolimus)
mTOR開始 から発症まで	—	2週間弱	—	約半年?	約3カ月?

#### <結語>

生体腎移植施行後に乳糜腹水を発症した1例を経験した。mTOR阻害薬で腎移植後の乳糜腹水の報告が複数あることからエベロリムスを中止したところ、著明に腹水が改善した。他の要因の関与は否定できないものの、エベロリムスが発症に関与した可能性があり、腎移植レシピエントにエベロリムスを使用する際は、稀な合併症の出現にも注意する必要がある。

#### <文献>

- 1) Al-Busafi S A , Ghali P, Deschênes M, et al. : Chylous Ascites: Evaluation and Management. ISRN Hepatology: Article ID 240473, 10 pages, 2014.

- 
- 2) Cibric D, Silva HT Jr, Vathsala A, et al. : Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation* 95 : 933-942, 2013.
  - 3) Itoh K, Tanda K, Kato C, et al. : Intraperitoneal leakage of technetium-99m-DTPA following renal transplantation: a sign of chylous ascites. *Journal of Nuclear Medicine* 35(1) : 93-94, 1994.
  - 4) Kulkarni S, Burns A, Al-Akraa M : Severe ascites following renal transplant biopsy caused by a rupture of a subcapsular lymphocele: treated successfully by retroperitonealization. *Nephrology Dialysis Transplantation* 19: 1022-1023, 2004.
  - 5) Wan-Chun L , Mei-Chuan K, Wen-Jeng W, et al. : Chylous ascites after renal transplantation – a case report. *Nephrology Dialysis Transplantation* 21 : 3336-3337, 2006.
  - 6) Castro G, Freitas C, Beirão I, et al. : Chylous Ascites in a Renal Transplant Recipient Under Sirolimus (Rapamycin) Treatment. *Transplantation Proceedings* 40 : 1756-1758, 2008.
  - 7) Chen YT, Chen YM : A rare cause of chylous ascites. *Clinical Kidney Journal* 7 : 71-72, 2014.
  - 8) Chen JH, Chang CM, Lu MC, et al. : Delayed-Onset Chylous Ascites After a Living-Donor Liver Transplant: First Case Successfully Treated with Conservative Treatment? *Experimental and Clinical Transplantation* 14 (3) : 345-348, 2014.