

原がレシピエントの未熟 APC に補足されて processing を受け、レシピエント class II および class I 抗原上に提示され、血流を介してリンパ組織に移行し、CD4⁺ (Th0) および CD8⁺ がこれを認識して活性化、増殖、分化する経路である (indirect recognition) (図 13.1).

APC と Th0 の接触は DC-SIGN (dendritic cell-specific, ICAM-3-grabbing nonintegrin) と T 細胞上の ICAM-3 の結合によって開始される。引き続き ICAM-1 (CD54) /LFA-1 (CD11a/18), LFA-3 (hCD58) /CD2, CD40/CD40L (CD154), CD80/86/CD282) などの連鎖的接着を経て、免疫シナプス (supermolecular activation cluster, SMAC) が形成される (図 13.2).

TCR/CD3 を介したシグナルは種々のチロシンキナーゼを活性化させ、Ca²⁺ -カルシニューリン (CaN) 経路, Ras - Erk 経路, プロテインキナーゼ C (PKC) 経路を介して伝達され、NF-AT, AP-1, NF-κB などの転写因子を活性化する (図 13.3)。これらは IL-2 遺伝子のエンハンサー領域に結合し、IL-2 の転写が開始される。産生された IL-2 は autocrine, paracrine に T 細胞を分化・増殖させ、T 細胞のクローン増殖が開始される (図 13.1)。T 細胞の活性化・増殖には TCR/CD3 を介したシグナルとともに、CD80/86 - CD28 などの共刺激シグナル (costimulatory signal) が必要

とされる (図 13.2, 13.3).

Ca²⁺ -CaN 経路においては、p56^{lck} (Lck), p59^{fyn} (Fyn) などの活性化に始まり、CD3 (ζ, γ, δ, ε 鎖) の細胞内ドメインにある immunoreceptor tyrosin-based activation motif (ITAM) がリン酸化されて p70^{ZAP} (ZAP-70) の SH2 (src homology 2) ドメインに結合し、ZAP-70 がリン酸化される。ZAP-70 は膜貫通アダプター蛋白である LAT (linker for activation of T cells) のチロシン残基をリン酸化し、次に PLCγ が SH2 ドメインを介して LAT に会合する。PLCγ は PI 4,5-P2 をイノシトール 1,4,5-三リン酸 (IP3) とジアシルグリセロール (DAG) に分解し、IP3 は細胞質内に Ca²⁺ を動員してカルモジュリン (CaM) を介して CaN を活性化する (図 13.3).

CaN は Ca²⁺/CaM 依存性セリン/スレオニン・ホスファターゼ活性を有しており、活性基を有する触媒サブユニットである CaNA (61kDa) と制御サブユニットである Ca²⁺ 結合 CaNB (19kDa) とが会合したヘテロダイマーである。CaNA/CaNB は非活性型であるが、細胞内 Ca²⁺ 濃度が上昇して CaM が活性化され、Ca²⁺/CaM が CaNA/CaNB に結合するとコンフォメーションに変化が生じて活性型となり、ホスファターゼ活性を発揮する (図 13.4)。活性化された

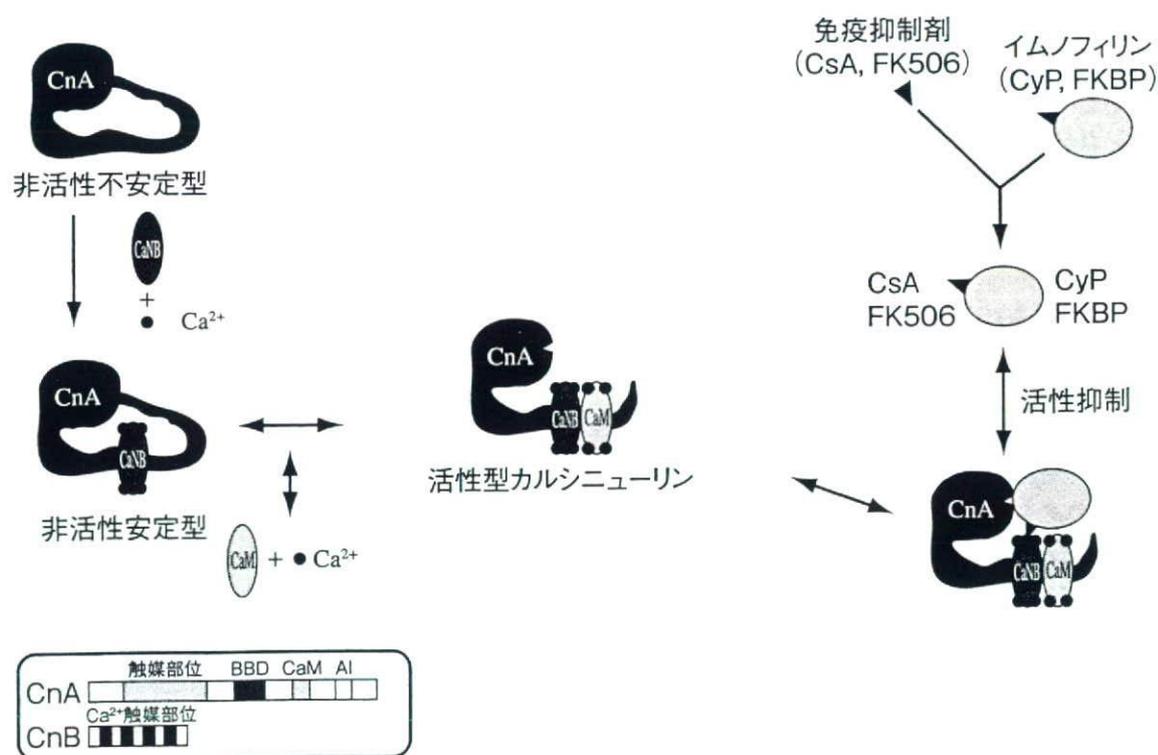


図 13.4 カルシニューリン A, B の構造とその活性化ならびに制御。(下重美紀, 芝崎太: カルシニューリン/イムノフィリン情報伝達系を介する細胞死制御. 医学のあゆみ 193:931-936, 2000 より引用)

CaNA/CaN/Ca²⁺/CaM は転写因子 NF-AT を脱リン酸化し、その核内移行を誘導する。核内に移行した NF-AT は IL-2 遺伝子のエンハンサー領域に結合し、mRNA への読み取りを開始させる (図 13.3)。

核内に移行した NF-AT が IL-2 の発現を誘導するためには、Jun/Fos のヘテロダイマーである AP-1 による補助が必要である。上記のリン酸化された ZAP-70 は LAT をリン酸化し、SH2 ドメインを介して LAT に結合した Grb2/Sos 複合体は Ras を活性化し、Raf-1 と結合して MEK (MAP kinase-ERK kinase) をリン酸化し、MEK は ERK (extra-cellular signal-regulated kinase) をリン酸化する。リン酸化された ERK は二量体となって核内に移行して c-Jun と c-Fos を結合させ、AP-1 を形成させる。こうして Ras-Erk 経路を介して形成された AP-1 は NF-AT と DNA 上で会合することにより IL-2 遺伝子の発現を誘導する (図 13.3)。

以上の一連の反応系により産生された IL-2 は、T 細胞膜表面の IL-2 受容体と結合し、そのクローン増殖を開始させる。CNI はそれぞれの細胞内結合蛋白と結合して CaN 活性を阻害することにより、NF-AT の脱リン酸化と核内移行を抑制し、その結果 IL-2 産生を抑制する。

CNI は T 細胞内でイムノフィリン (シクロフィリン [CyP], FK506 結合蛋白 [FKBP]) と結合して複合体を形成すると、コンフォメーションに変化が生じて CaNA/CaN/Ca²⁺/CaM に結合し、そのホスファターゼ活性を阻害する (図 13.4)。その結果 NF-AT の脱リン酸化および核内移行を阻害し、その結果 IL-2 遺伝子の mRNA への転写を阻害することによって免疫抑制活性を発揮する。

2.1.1. シクロスポリン (cyclosporine, CsA)

CsA はノルウェー南部の土壌から分離された *Tolypocladium inflatum* Grams の培養液中から得られた、11 個のアミノ酸が環状に配列した環状ポリペプチドである (C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂, 分子量: 1203)。1976 年に免疫抑制作用を有することが確認され^[1]、次いで 1978 年に臨床腎移植でその免疫抑制薬としての効果が確認された^[2]。1983 年にサンディミュン[®] が FDA で承認され、国内では 1985 年に腎移植への適用が、1991 年に肝移植への適用が承認された。一般に消化管吸収においては、薬剤が腸管粘

膜を透過するためには溶解して分子状になる必要があるが、サンディミュン[®] は脂溶性であるため溶けにくく、腸管からの吸収に胆汁酸を必要とし、個体間、同一個体内での変動が大きい。この点を改善すべく CsA はマイクロエマルジョン化され (Micro-Emulsion Pre-Concentrate, MEPC)、ネオオーラル[®] として 1995 年に FDA で承認され、国内では 2000 年に腎移植、肝移植への適用が承認され、2001 年に心移植、2003 年に肺移植、2005 年に臓器移植への適用がそれぞれ追加承認された。ネオオーラル[®] の腸管からの吸収は、胆汁酸分泌量、食事の影響を受けにくく、bioavailability が向上した。

a. 作用機序

CsA は経口投与後腸管から吸収され、血中の CsA の 60 ~ 70% は血球中に移行する (赤血球 41 ~ 58%, 顆粒球 5 ~ 12%, リンパ球 4 ~ 9%)。血漿中の CsA はそのほとんどがリポ蛋白と結合しており (HDL 18 ~ 22%, LDL ~ 11%, VLDL ~ 2.5%, その他 2.5 ~ 3.5%)。薬理活性体である非結合型はわずかに 1 ~ 3.5% である^[3]。血球への移行性は CsA 濃度、温度にも依存するとされている。組織との親和性は高く、組織内分布については脂肪組織、肝臓、脾臓、副腎、腎臓などに多く分布するとされている。

T 細胞内に移行した CsA は細胞内の結合蛋白である CyP と結合し、その立体構造に変化を生じて CaNA/CaN/Ca²⁺/CaM に結合し、そのホスファターゼ活性を阻害する。CyP は peptidyl prolyl *cis-trans* isomerase (PPIase) であり^[4]、CyPA, CyPB, CyPC, CyP-3, Cyp-40, NK-TR など多くのアイソタイプが存在する。PPIase は蛋白の *cis-trans* 異性化反応を促進し、蛋白のコンフォメーション変換、フォールディング反応を促進するが、その他にシャペロンとしての機能なども有している^[5]。

CsA は CyPA と結合してその PPIase 活性を阻害するが、CsA の免疫抑制作用は PPIase 阻害によってではなく、CyPA との結合によりその立体構造に変化を生じ、その結果 CaNA/CaN/Ca²⁺/CaM と結合してそのホスファターゼ活性を阻害することによって発揮される^[6,7]。すなわち CsA/CyPA 複合体は Ca²⁺/CaM との結合により活性型となった CaN (CaNA/CaN/Ca²⁺/CaM) と結合し、そのホスファターゼ活性を阻害する (図 13.4)。その結果 CaN による NF-AT の脱リン酸化が阻害され、NF-AT の核内移行と IL-2 遺伝子のエンハンサー領域への結合が阻害されることにより、

IL-2 産生が阻害される。

b. 投与方法

8 mg/kg/日 (4 mg/kg を 12 時間毎に内服) から開始し、その後は血中濃度により投与量を調節する。移植後 3 ヶ月間は C_0 で 150 ~ 300 ng/ml, C_2 で 1200 ~ 1500 ng/ml, AUC_{0-4} で 3000 ~ 3500 ng·hr/ml で維持するのが一般的である。術直後で内服が困難な場合は経口投与量の 1/3 量を静脈内投与し、経口摂取が可能となり次第、内服に切り替える。

移植後の CsA 血中濃度の目標値は、移植する臓器によって、さらに併用する免疫抑制薬によって異なる。また施設によっても異なるが、筆者らの施設では、target trough level を移植後 3 ヶ月以降、3 ~ 6 ヶ月で C_0 150 ng/ml, 6 ~ 12 ヶ月で C_0 100 ~ 150 ng/ml, 1 ~ 2 年 C_0 75 ~ 100 ng/ml, 2 ~ 3 年 C_0 50 ~ 75 ng/ml, 3 年以降 C_0 30 ~ 50 ng/ml と若干低めに設定している。

CsA は主として小腸から吸収され、経口投与後 1.7 時間 (1 ~ 8 時間) で最高血中濃度に達する。血中 CsA は肝ミクロソームのシトクロム P-450 (CYP) 3A4 により速やかに代謝される。まずモノ水酸化、次いでジ水酸化され、さらに N-脱メチル化されて胆汁中に排泄される。経口投与された CsA の 90% が胆汁中に排泄され、6% が尿中に排泄される (未変化体 0.1% 以下)。M17, M1, M21 などの代謝産物には弱い免疫抑制活性が認められているが、臨床的にはあまり問題にならないとされている。またこれらの代謝産物の腎毒性などの副作用への関与も否定されている。

CsA は肝の CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 で代謝される他の薬剤を併用する際には相互作用に注意する必要がある。リファンピシン、チクロピジン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピンなどは CYP3A4 の発現を誘導するため CsA の代謝速度を速めることにより、CsA の血中濃度が低下する。逆にアミオダロン、カルシウム拮抗薬、アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗生物質、アロプリノールなどは CYP3A4 を競合阻害するため CsA の代謝速度が遅くなり、CsA の血中濃度が上昇する。またセント・ジョーンズ・ワートは CYP3A4 を誘導し、グレープフルーツ、春ウコンは CYP3A4 を阻害するとされている。またプロブコール、オクトレオチドは CsA の腸管吸収を阻害し、メトクロプラミドは促進するとされている。

上記のように CsA の吸収については個体間、個体内変動が大きく、併用薬剤によってはその血中濃度が大きく影響されること、またさらに治療域濃度が比較的狭く、高用量曝露による腎毒性などの副作用を回避し、適正な免疫抑制作用を得る目的で、用量、用法の個別最適化を図るために therapeutic drug monitoring (TDM) が用いられる。当初は trough level (C_0) が用いられていたが、最近では全体的な曝露量を意味する AUC_{0-12} により相関の強い C_2 、あるいは吸収相プロファイルをあらわす AUC_{0-4} が用いられている。

T 細胞内の CaN 活性抑制は血中 CsA 濃度と逆相関し、ピーク濃度時に CaN 活性は最も強く抑制される (図 13.5)。したがって免疫抑制活性は C_2 により強く相関すると考えられるが、 C_2 については個体間、個体内変動が強い。腎毒性に関しては C_0 が、中枢神経系の副作用や高血圧などはピーク濃度に関連するとされているが、これらについては今後さらに検討が必要であろう。

c. 副作用

CsA の副作用で最も重要なものは腎毒性であり、急性腎毒性と慢性腎毒性に大別される。急性腎毒性は機能的には糸球体輸入腎動脈の攣縮、腎血流量の減少、糸球体濾過値の減少により血清クレアチニン値が上昇するが、形態学的には近位尿細管上皮の特徴的な isometric vacuolization、微小石灰化、尿細管上皮内封入体などの所見が特徴である (toxic tubulopathy) (図 13.6) [8]。急性腎毒性は CsA の血中濃度と相関し、腎虚血、ST 合剤など他の腎毒性薬剤などにより増強される。しかし CsA 投与量の減量により速やかに改善を示し、可逆性である。また尿細管障害が高度な場合は、排泄障害による高 K 血症、高尿酸血症、再吸収能低下による低 Mg 血症などが認められる。

慢性腎毒性は機能的には腎細動脈の内腔狭小化、腎血流減少、糸球体濾過値の減少、血清クレアチニン値の上昇、蛋白尿が認められ、形態学的には細動脈の中膜平滑筋細胞の変性・壊死と硝子様物質の沈着、縞状の間質の線維化 (striped form fibrosis)、巣状糸球体硬化症様の糸球体病変などの特徴的な病変が認められる [9] (図 13.7)。これらの病変は不可逆的であり、高度な場合は腎機能の廃絶に至る。

耐糖能異常も比較的頻度の多い副作用であり、特にステロイドとの併用で出現しやすく、臓器移植後に

13章 臓器移植における免疫抑制法

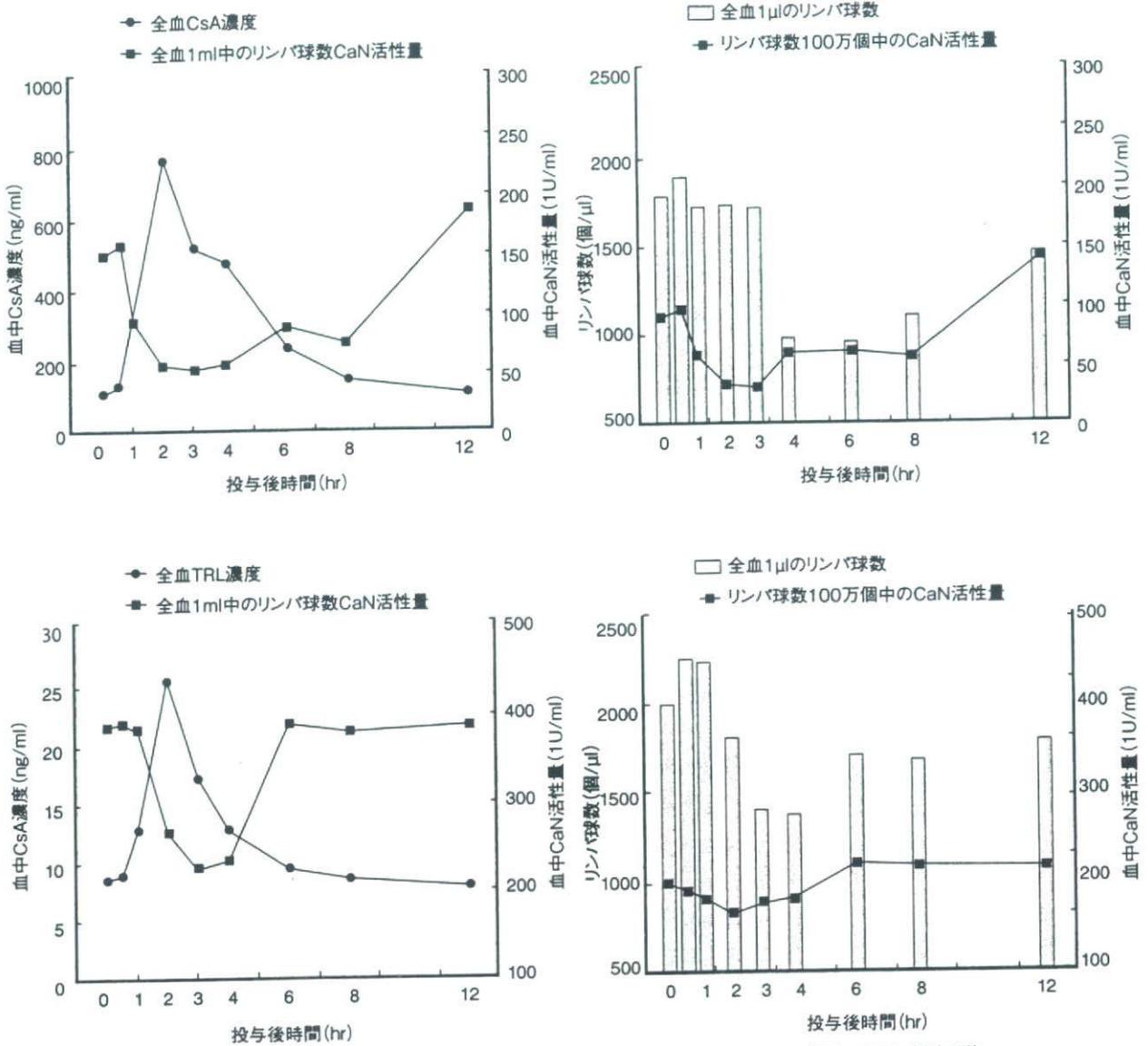


図 13.5 腎移植症例の薬物動態と CaN 活性量との関係。(上) CsA 投与群, (下) TRL 投与群。

においては重要な副作用である。機能的にはインスリンの基礎分泌および追加分泌が抑制される(図 12.18 参照)。形態学的には電子顕微鏡で、粗面小胞体の囊胞状拡張、インスリン顆粒の減少、ミトコンドリア減少が認められ、高度の場合は囊胞性変化が細胞質全体を占める(図 12.20 参照)^[10]。光学顕微鏡では、膵島内に著明な囊胞形成が認められ、インスリン染色で染色性が低下し、高度な場合はインスリン顆粒がほぼ消失する(図 12.19 参照)^[10]。この事実は耐糖能異常がインスリン分泌障害より、インスリン産生障害によるものであることを示唆しているが、詳細は不明である。いずれにせよ臓器移植においては、特に移植後早期において拒絶反応との鑑別、さらにインスリン離脱が遷延する場合など、CsA 血中濃度、ステロイド投与量

などに十分な注意が必要である。

その他に肺炎、敗血症、尿路感染症、髄膜炎などの感染症、急性膵炎、肝機能障害、血栓性微小血管障害、溶血性尿毒症症候群、悪性リンパ腫、リンパ組織増殖症(PTLD)なども注意を要する副作用である。また全身性痙攣、意識障害などを主徴とする脳症を来すこともあり、脳波で広汎性に徐波が認められ、MRI で特徴的な所見(FLAIR 像で高信号域)を呈する。CsA 血中濃度の上昇、低 Mg 血症、低コレステロール血症、高血圧がその危険因子とされている。CsA の脂質親和性、神経系に高濃度で存在する CYP との結合、p-glycoprotein 阻害による脳内移行の増大(blood-brain barrier 機能の低下)などが関与している可能性がある。これらの副作用

が出現した場合はCsAの減量ないし中止、あるいは他剤への変更が必要である。振戦、多毛、歯肉肥厚、熱感、頻脈なども注意を要する副作用である。

薬剤相互作用についてはCsAが他の併用薬剤の代謝阻害により血中消失速度を遅らせ、血中濃度を上昇させその副作用を増強することについても留意する必要がある。このような薬剤として、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン（以上横紋筋融解症）、ジゴキシン（ジギタリス中毒）、テオフィリン、コルヒチンなどがあげられる。またフロセミド、サイアザイド系利尿薬との併用により高尿酸血症が、K保持性利尿薬との併用により高K血症が、ニフェジピンとの併用により歯肉肥厚が出現しやすい。

2.1.2. タクロリムス(TRL)

TRLは混合リンパ球培養反応(MLR)を用いたスクリーニングにより、1984年筑波山麓の土壌から採取された *Streptomyces tsukubaensis* の代謝産物中に発見され、活性物質として単離され、結晶化された ($C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$, 分子量: 822.3)。CsAとはまったく異なる化学構造を有するマクロライド化合物であり、IL-2産生抑制作用によりT細胞活性化を抑制し強力な免疫抑制作用を発揮することが確認されている。1987年に実験的臓器移植における免疫抑制作用が報告され^[11]、1989年臨床的肝、腎、脾臓移植における免疫抑制効果が確認された^[12]。

わが国においては1990年に生体部分肝移植、腎移植の臨床試験、ついで骨髄移植の臨床試験が開始され、それぞれ1993年、1996年および1994年に承認された。さらに2001年心移植、2003年肺移植、2005年脾臓移植の承認が追加された。米国においては1994年FDAの承認が得られた。

a. 作用機序

TRLは経口投与後、十二指腸および空腸から吸収されるが、その吸収には個体間、個体内で大きな差があり、吸収速度は一定していない。成人腎移植患者におけるbioavailabilityは $20 \pm 17.8\%$ である。血中のTRLは5～50 ng/mlの範囲内では、その94～98%が赤血球内に分布し、顆粒球1.15%以下、単核球2.81%以下であり、血漿中のTRLは1.06～1.89%であり、その99%がアルブミン、 α_1 -acid glycoprotein、グロブリン、リポ蛋白などの血漿蛋白と

結合している。組織内分布については、静脈内投与後2時間で肺、肝、心、脾、甲状腺、腎の順に高く分布し、脳内への移行性は非常に低い。TRLは主として肝ミクロゾームCYP 3A4によって代謝された後に、胆汁を介して糞中に排泄され、体内動態に及ぼす腸肝循環の寄与は少ないとされている。

TRLの細胞内における結合蛋白としてFKBPが同定されているが、FKBPはCyPと同様PPIaseであり、TRLはFKBPのアイソフォームであるFKBP12と結合し、そのPPIase活性を阻害する。FKBPにはFKBP12のほかに、FKBP12.6、FKBP13、FKBP25、FKBP38、FKBP51、FKBP52など多くのアイソフォームが存在する。FKBPは蛋白のcis-trans異性化反応を促進し、folding反応を促進するとともに、その他にryanodine receptor (RyR)に会合して細胞内 Ca^{2+} 放出チャンネルのチャンネルゲートの開閉に関与している。

T細胞内に移行したTRLは、FKBP12と結合してそのPPIase活性を阻害するが、TRLの免疫抑制作用はPPIase阻害によってではなく、FKBPとの結合によりその立体構造に変化を生じ、その結果CaNA/CaNB/ Ca^{2+} /CaMと結合してそのホスファターゼ活性を阻害することによって発揮される^[6,7]。すなわちTRL/FKBP複合体は、 Ca^{2+} /CaMとの結合により活性型となったCaN (CaNA/CaNB/ Ca^{2+} /CaM)と結合し、そのホスファターゼ活性を阻害する(図13.4)。その結果CaNによるNF-ATの脱リン酸が阻害され、NF-ATの核内移行とIL-2遺伝子のエンハンサー領域への結合が阻害されることにより、IL-2産生が阻害される。

b. 投与法

導入期には0.075～0.15 mg/kg/日を1日2回経口投与する。術後は初期量として0.05～0.10 mg/kgを24時間持続静脈内投与後、経口投与が可能となった時点で、0.075～0.15 mg/kg/日1日2回経口投与に切り替える。その後は血中濃度により投与量を調節する。導入期の至適血中濃度については当初は C_0 15～30 ng/mlが推奨されていたが、20 ng/ml以上で副作用の発現頻度が高いことから、移植後1ヵ月間は C_0 で12～15 ng/mlに維持するのが一般的である。

移植後のTRL血中濃度の目標値は、移植する臓器、併用する免疫抑制薬によって異なる。また献腎移植、脾腎同時移植の場合は、とくに海外においてはdelayed graft function (DGF)例においては投与

量を減量する、あるいは一定の腎機能に回復するまでは投与しないなど、移植腎機能によっても異なる。わが国においては1999年以来MMFが、2002年以来バシリキシマブが併用される頻度が多くなってきており、それとともにTRL投与量を減量する傾向がある。筆者らは C_0 の目標値を移植後1ヵ月間は12~15 ng/ml, 2ヵ月目は10~12 ng/ml, 3ヵ月目は7.5~10 ng/ml, 3~6ヵ月は5~7.5 ng/ml, 6ヵ月以降は5 ng/mlに設定している。わが国における腎移植の多施設間成績調査によれば、腎移植におけるTRLの平均1日投与量および平均trough level (C_0)は移植後1年でそれぞれ5 mg/日, 6.3 ng/ml, 2年で4.0 mg/日, 5.6 ng/ml, 3年で4.0 mg/日, 5.3 ng/ml, 5年で4.0 mg/日, 5.1 ng/ml, 7年で4.0 mg/日, 5.0 ng/mlと報告されている。

TRL (0.162 ± 0.033 mg/kg)の経口投与後、主として小腸から吸収されて4.2 ± 2.9時間で最高血中濃度(44 ± 45 ng/ml)に達し、その後血中濃度は緩やかに減衰する。 C_0 は15 ± 10 ng/ml, AUC_{0-12} は274 ± 194 ng·hr/mlであり、bioavailabilityは20.0 ± 17.8%とされている。0.0761 ± 0.0025 mg/kgの静脈内持続投与では、 C_4 は77 ± 20 ng/ml, AUC_{0-12} は470 ± 132 ng·hr/mlであり、持続静脈内投与終了後の半減期は8~18時間であった。

TRLは主として肝ミクロゾームのCYP 3A4により代謝され、代謝産物は主として脱メチル体、水酸化体であり、大部分は胆汁中に排泄される。未変化体の尿中排泄率は1%以下であり、TRLの血中濃度は腎機能あるいは透析の影響を受けないとされている。

TRLは肝のCYP3A4で代謝されるため、CYP3A4で代謝される他の薬剤を併用するには相互作用に注意する必要がある。リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピンなどはCYP3A4の発現を誘導するためTRLの代謝速度を促進することにより、TRLの血中濃度が低下する。反対にカルシウム拮抗薬、アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗生物質、HIVプロテアーゼ阻害剤、オメプラゾール、プロモクリプチンなどはCYP 3A4を競合阻害するためTRLの代謝速度が遅くなり、TRLの血中濃度が上昇する。またセント・ジョーンズ・ワートはCYP3A4を誘導し、グレープフルーツはCYP3A4を阻害するとされている。

TRLの吸収については個体間、個体内変動が大きく、併用薬剤によってはその血中濃度が大きく影響されることから、またさらに治療域濃度が比較的狭

く、高用量曝露による腎毒性などの副作用を回避し、適正な免疫抑制作用を得る目的で、TDMにより用量、用法の個別最適化を図るべきと考えられる。TRLとFKBP12の結合力は強いいため、TRLはT細胞内により長く留まるとされ、そのためCsAと異なり、TRLによるT細胞内CaN活性抑制はトラフ濃度時、ピーク濃度時にかかわらず比較的に一定である(図13.5)^[13]。したがってTRLの場合はトラフ値の測定でその免疫抑制活性を十分に把握できるとされている。

c. 副作用

最も重要な副作用は腎毒性であり、急性腎毒性と慢性腎毒性に大別される。急性腎毒性は機能的には糸球体輸入腎動脈の攣縮、腎血流量の減少、糸球体濾過値の減少により血清クレアチニン値が上昇するが、形態学的には近位尿細管上皮の特徴的なisometric vacuolization、微小石灰化、尿細管上皮内封入体などの所見が特徴である(toxic tubulopathy)(図13.6)。急性腎毒性はTRLの血中濃度と相関し、腎虚血、ST合剤など他の腎毒性薬剤などにより増強される。しかしTRL投与量の減量により速やかに改善を示し、可逆性である。また尿細管障害が高度な場合は、排泄障害による高K血症、高尿酸血症、再吸収能低下による低Mg血症などが認められる。

慢性腎毒性は機能的には腎細動脈の内腔狭小化、腎血流減少、糸球体濾過値の減少、血清クレアチニン値の上昇、蛋白尿が認められ、形態学的には細動脈の中膜平滑筋細胞の変性・壊死と硝子様物質の沈着、縞状の間質の線維化(striped form fibrosis)、巣状糸球体硬化症様の糸球体病変などの特徴的な病変が認められる(図13.7)。これらの病変は不可逆的であり、高度な場合は腎機能の廃絶に至る。

耐糖能異常も重要な副作用であり、とくにステロイドとの併用で出現しやすく、臓器移植後においては重要な副作用である。機能的にはインスリンの基礎分泌および追加分泌が抑制される。形態学的には電顕で、粗面小胞体の嚢胞状拡張、インスリン顆粒の減少、ミトコンドリア減少が認められ、高度の場合は嚢胞性変化が細胞質全体を占める(図12.20参照)。光顕では、膵島内に著明な嚢胞形成が認められ、インスリン染色で染色性が低下し、高度な場合はインスリン顆粒がほぼ消失する(図12.19参照)。

さらにTRLの細胞内結合蛋白であるFKBP12.6は、膵β細胞小胞体のRyRに結合しており、ブドウ糖刺激下でCD38(ADP-ribosyl cyclase)により

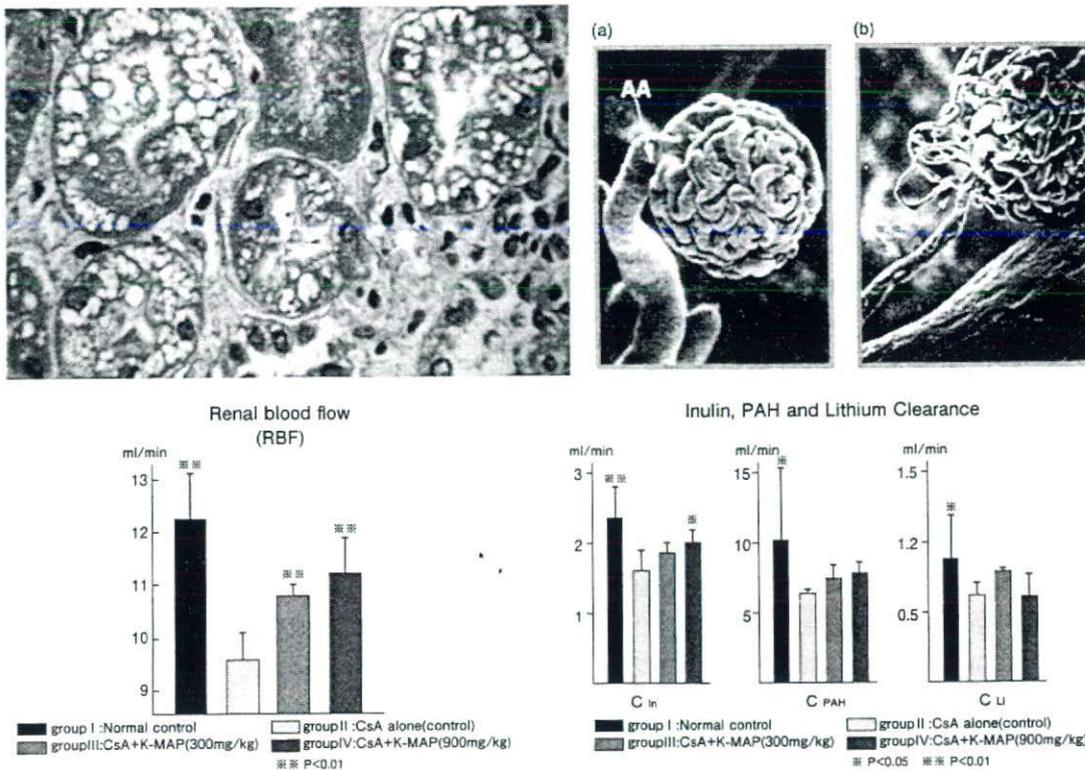


図 13.6 CNIによる急性腎毒性. 左上: isometric vacuolization, カラー口絵参照. 右上: 糸球体輸入動脈のれん縮 (English J, at al: Cyclosporine-induced acute renal dysfunction in the rat. Evidence of arteriolar vasoconstriction with preservation of tubular function. Trarrs plautation 44:135-141, 1987より引用). 左下: 腎血流量 (RBF) の減少と K-MAP による改善. 右下: インスリンおよびパラアミノ馬尿酸・クリアランスの低下と K-MAP による改善.

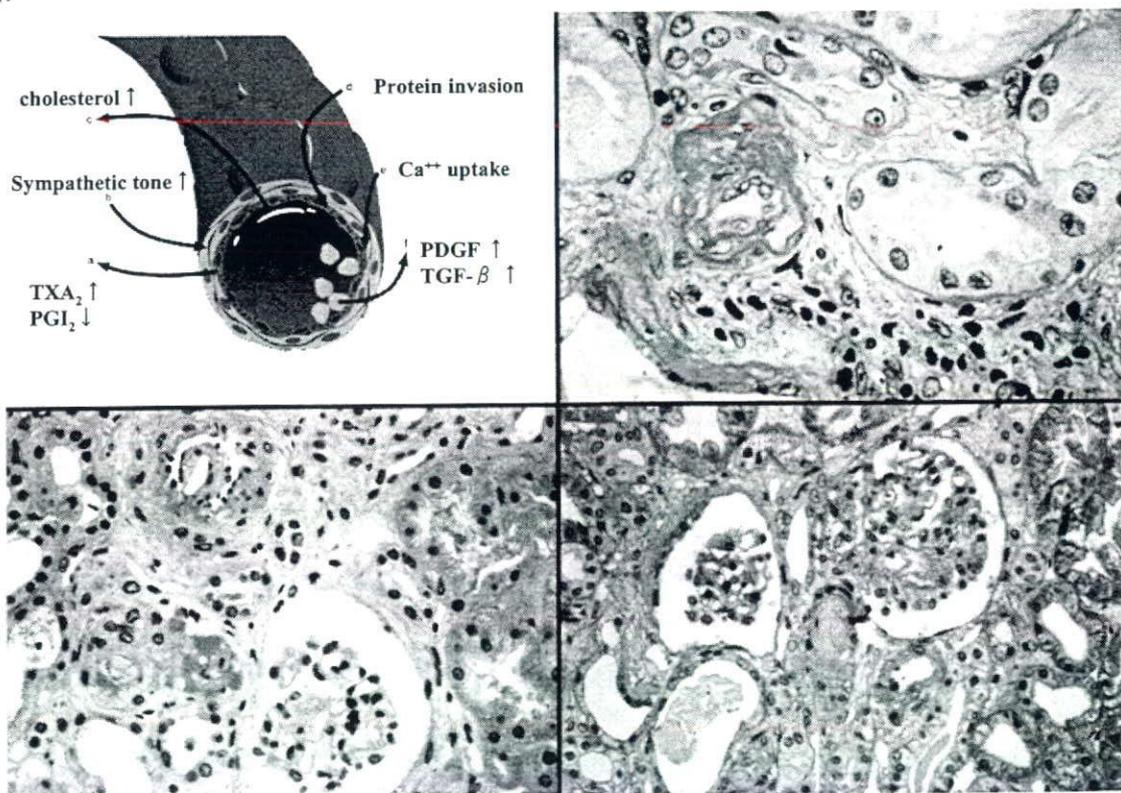


図 13.7 CNIによる慢性腎毒性. 左上: 細動脈病変の発生機序 (Kahan BD, Ponticelli C: Immunosuppressive drugs: clinical and toxic effects. In: Kahan BD, Ponticelli C eds, Principles and Practice of Renal Transplantation, Martin Dunitz, pp349-414, 2000より引用). 右上: 細動脈病変. 左下: 細動脈病変と糸球体病変. 右下: 細動脈病変 (輸入動脈) と糸球体病変 (巣状糸球体硬化症). カラー口絵参照.

膵β細胞内のNAD⁺からcyclic ADP-riboseが産生され、これがFKBP12.6に結合してFKBP12.6がRyRから遊離し、Ca²⁺チャンネルが開いて細胞質内Ca²⁺濃度が上昇し、インスリン分泌を起こすとされているが、TRLが膵β細胞内でFKBP12.6に結合するとcyclic ADP-riboseがFKBP12.6に結合できなくなり、インスリン分泌が抑制されると考えられている(図12.21参照)^[14]。

以上よりTRLはCsAと同様に膵β細胞内におけるインスリン生合成を阻害すると考えられるが、TRLはさらに膵β細胞内からのインスリン分泌を抑制すると推定される。いずれにせよ臓器移植においては、とくに移植後早期において拒絶反応との鑑別、さらにインスリン離脱が遷延する場合など、TRL血中濃度、ステロイド投与量などに十分な注意が必要である。

さらにTRLに特有な副作用のひとつとして狭心症様胸痛、ST-T波異常を伴う心電図異常があげられる。実際に狭心症、心筋梗塞を併発している場合もあることから、鑑別診断上からも非常に重要な副作用である。また全身性痙攣、意識障害などを主徴とする脳症を来すこともあり、脳波で広汎性に徐波が認められ、MRIで特徴的な所見(FLAIR像で高信号域)を呈する。TRL血中濃度の上昇、低Mg血症、低コレステロール血症、高血圧がその危険因子とさ

れている。TRLの脂質親和性、*p-glycoprotein*阻害による脳内移行の増大(blood-brain barrier機能の低下)などが関与している可能性がある。

その他の副作用として肺炎、敗血症、尿路感染症、髄膜炎などの感染症、急性膵炎、肝機能障害、血栓性微小血管障害、溶血性尿毒症症候群、悪性リンパ腫、リンパ組織増殖症(PTLD)なども注意を要する副作用である。これらの副作用が出現した場合はTRLの減量ないし中止、あるいは多剤への変更が必要である。振戦、多毛、熱感、頻脈、動機なども注意を要する副作用である。

TRLの薬剤相互作用については前項で述べたが、TRLはアミノグリコシド系抗生物質、ST合剤、非ステロイド性抗炎症薬、アムホテリシンBなどの腎毒性薬剤との併用により、相互の腎毒性が増強されるため、これらの薬剤との併用に際しては注意が必要である。

2.2. プリン代謝拮抗薬

一般に細胞内核酸合成に不可欠のプリン合成経路にはde novo経路とsalvage経路が存在する(図13.8)。de novo経路においては、ribose 5'-phosphateとATPから5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate(PRPP)を生じ、ついで5-phosphori-

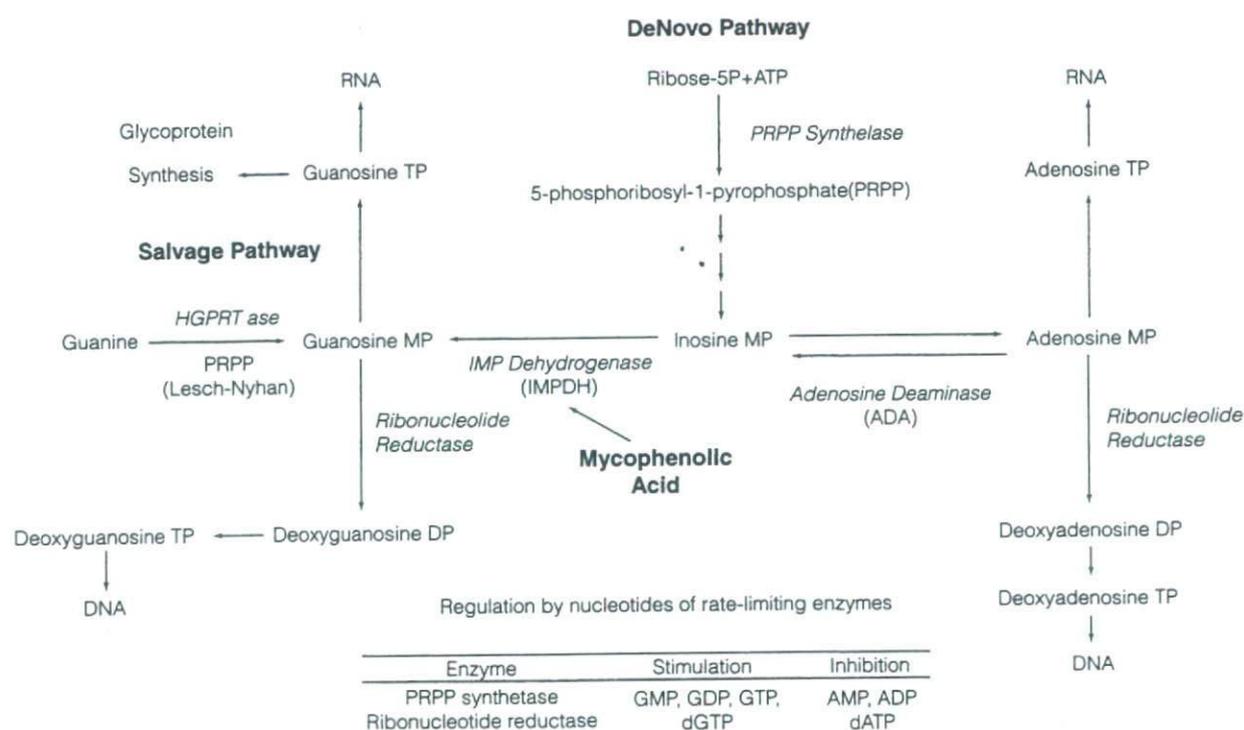


図13.8 プリン生合成とIMPデヒドロゲナーゼならびにミコフェノール酸による阻害。

bosylamine を経て一連の酵素反応によりプリン環が形成されてイノシンーリン酸 (IMP) が合成される。さらに IMP デヒドロゲナーゼ (IMPDH) およびグアノシンーリン酸シンターゼ (GMPS) の作用により、キサントシンーリン酸 (XMP) を経てグアノシンーリン酸 (GMP) が生成される。GMP は、GTP を経て RNA 合成に、デオキシ GDP, デオキシ GTP を経て DNA 合成に利用される。salvage 経路においては、DNA, RNA が分解されて生じるグアニンから hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase (HGPRTase) により GMP が生成され、RNA, DNA 合成に再利用される (図 13.8) ^[15]。

リンパ球のプリン合成経路は主として de novo 経路に、神経細胞のそれは salvage 経路に依存し、多型核白血球、線維芽細胞、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、種々の上皮細胞などは両者に依存している。プリン代謝拮抗薬はリンパ球の増殖を阻害することにより、免疫抑制作用を発揮することから、種々のプリン代謝拮抗薬が臓器移植に用いられてきた。

2.2.1. ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil, MMF)

欧米ではカプセル剤、錠剤、乳化剤 (MMF for oral suspension)、静脈内投与用製剤 (MMF hydrochloride for injection) などが発売されているが、わが国ではカプセル剤のみであり、以下経口薬を中心に述べる。MMF は経口投与後、消化管粘膜、肝、血中エステラーゼにより速やかに加水分解されミコフェノール酸 (MPA) となり、GMP の de novo 合成における律速酵素である IMP デヒドロゲナーゼ (IMPDH) を特異的に阻害することにより、T および B リンパ球の増殖、活性化を選択的に阻害する。CNI と併用することにより強力な免疫抑制作用を発揮し、腎、肝、心、肺、脾臓移植において広く用いられている。

a. 作用機序

MMF は MPA のプロドラッグであり、経口投与後速やかに腸管から吸収され (Tmax 1~2 時間)、エステラーゼにより加水分解され、morpholinoethyl 基が外れて MPA に変換される。MPA は、GMP の de novo 合成における律速酵素である IMPDH を特異的、可逆的、非競合的に阻害することにより、GTP, デオキシ GTP を枯渇させ核酸合成を抑制する (図 13.8)。当初 MPA は、XMP から GMP を合

成する GMPS も抑制するとされていたが、現在では否定されている ^[15]。

リンパ球のプリン合成経路は主として de novo 経路に依存しているため、MPA は T および B リンパ球の増殖、活性化を選択的に阻害するとされている。さらに IMPDH には 2 種のアイソザイム (type I, type II) が存在し、抗原刺激によるリンパ球増殖では type II IMPDH 活性が増加するとされるが (5~20 倍)、MPA は type II アイソザイムをより強力に阻害するため、抗原刺激によるリンパ球増殖をより効率よく抑制するものと考えられる ^[16]。MPA はプリン de novo 合成経路を選択的に抑制するため T および B リンパ球、前単球系細胞の増殖を抑制するが、salvage 経路にも依存する多型核白血球、赤血球前駆細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞などの増殖抑制作用は弱いとされている。

MPA はラット、マウス脾細胞およびヒトリンパ球の抗体産生、ヒトリンパ球の混合リンパ球反応 (MLR)、マウス細胞障害性 T リンパ球の誘導を強力に抑制するとされ、さらに PCNA 陽性細胞の増殖、マクロファージ遊走、血管内皮上の E-セレクトチン、P-セレクトチン発現、リンパ球上の VLA-4 発現、NO 産生、樹状細胞の成熟などを抑制するとされている。またラット血管炎モデルにおける冠状動脈炎、内膜の増殖・肥厚を抑制するとされている。

b. 投与方法

移植後あるいは移植数日前より成人で 2000 mg/日、小児で 300~400 mg/M²/日で導入し、以後漸減し、500~1000 mg/日で維持する。TDM では C₀, C₂, AUC₀₋₄ が頻用されるが、導入期においては C₀ で 1~4 μg/ml, AUC₀₋₁₂ で 30~60 μg·hr/ml, AUC₀₋₄ で 20~40 μg·hr/ml, 維持期においては C₀ で 1~2 μg/ml を目標として投与量が設定される。

MMF は経口投与後 1~2 時間で血中 MPA 濃度はピークに達し、肝内でグルクロン酸抱合を受けて不活性の MPA glucuronide (MPAG) に代謝され胆汁中に分泌されるが、腸内細菌のグルクロニダーゼにより再び MPA に変換された後に約 85% が再吸収される (腸肝循環)。このため投与後 6~12 時間で血中 MPA 濃度は second peak を形成する。CsA は multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) を阻害するため、CsA との併用では MPAG の胆汁内排泄が抑制され、MPA 濃度の second peak は認められない ^[17]。このため TRL

併用時と比較してCsA併用時には、MPAの C_0 、AUCは相対的に低下するとされている。またコレステラミン併用ではMPAG排泄促進により、マグネシウムおよびアルミニウム製剤との併用では吸収低下により、AUCが低下する。アシクロビル、ガンシクロビルとの併用では、尿細管分泌におけるこれらの薬剤とMMF代謝物との競合阻害により血中濃度が上昇する可能性があるとしており注意を要する。

MMF投与後72時間以内にその約90%が尿中に、約5%が糞中に排泄されるが、尿中排泄物の約95%はMPAGである。MPAの蛋白結合率は97～98%で、そのうち約96%は血清アルブミンへの結合とされており、またMPAは疎水性であることから、血液透析では除去されない。腎機能低下によりAUCは増加することから、慢性腎不全患者、移植腎機能発現遅延例では頻回に血中濃度を測定するなど注意が必要である。

糖尿病の自律神経障害による胃麻痺では、MMFの胃内滞留による吸収の遅れから T_{max} が遅れ、 C_0 が高値を示すことがあるため注意を要する。このような場合はAUCを測定する必要がある。

c. 副作用

下痢、悪心、嘔吐などの消化器症状が最も頻度の高い副作用である。腸管局所のMPA濃度が関与しているとされ、投与量が多い導入期に多く認められる。分割投与により改善することもある。白血球減少、さらには貧血などの骨髄抑制も認められ、特に腎機能低下時に多く認められる。また強力な免疫抑制作用による易感染性、とりわけサイトメガロウイルス(CMV)抗原血症、ニューモシスチス・カリニ(Pc)肺炎などは特に注意を要する。CMV抗原血症、その他の感染症合併時における急速なMMFの減量ないし中止により免疫能にリバウンドを来し拒絶反応を招来することがあるため、注意が必要である。

van Gelderら^[18]は腎移植において AUC_{0-12} 16.1、32.2および60.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ の3群間の比較において、拒絶反応発生率はそれぞれ27.5%、14.9%、11.5%であったが、下痢の発現率はそれぞれ0%、4.3%、9.6%、嘔吐の発現率はそれぞれ0%、2.1%、5.8%であり、白血球減少率は2.0%、2.1%、17.3%、肺炎発症率はそれぞれ0%、6.4%、3.8%であったと報告している。

また細菌、酵母、マウスなどにおいて遺伝子突然変異、染色体異常が認められており、妊娠時には中止ないし他剤への変更が必要である。

2.2.2. アザチオプリン(azathioprine, AZ)

AZはプリン拮抗体である6-メルカプトプリン(6-MP)のイミダゾール誘導体であり、腸管より吸収されたのち、肝、赤血球のグルタチオンによりイミダゾール基がとれて6-MPへと変換され、xanthine oxidase (XO)、thioprine-methyltransferase (TPMT)により代謝された後に6-thiouric acid、無機硫酸塩として尿中に排泄される。

a. 作用機序

細胞内に入った6-MPはHGPRTaseにより6-thioinosinic acidに代謝され、さらに6-thioguanine nucleotide (6-TGN)、methyl-thioinosine monophosphate (meTIMP)に変換される。meTIMPはIMPDH、PRPP-amidotransferase、adenylosuccinate synthetase、アデノシンーリン酸シンターゼ(AMPS)などのGMP、AMP合成の過程に作用する各酵素を阻害する。6-TGNはDNAに取り込まれ細胞傷害作用を発揮する。これらの結果AZはTおよびBリンパ球の核酸合成を抑制し、MLR、遅延型過敏反応、ロゼット形成能、抗体産生などを抑制するとされている。TPMTには遺伝子多型が認められ、細胞内TPMT活性によって代謝物の濃度が増加するため注意が必要である。

b. 投与量

通常導入期における投与量は2～3 mg/kg/日、維持期では1～2 mg/kg/日とされている。ミゾリビン(mizoribine, MZ)との併用が有用であり、MMFを使用できない場合などしばしばCNI、ステロイド、AZとの4剤併用が行われる。末梢血中白血球数を3000/ mm^3 以上に維持することが肝要であり、白血球数減少が認められた場合は直ちに減量ないし他の免疫抑制薬に変更する。AZによる白血球減少症はgranulocyte colony stimulating factor (G-CSF)に比較的良く反応する。

c. 副作用

AZの副作用としては、重篤なものとして顆粒球減少症、汎血球減少症などの骨髄抑制、肝内胆汁うっ滞、類洞周囲の線維化、中心静脈閉塞などの肝障

害、種々の感染症などがあげられる。アロプリノールは XO を阻害することにより 6-MP の血中濃度が上昇して、重篤な骨髄抑制を起こすことから、併用時には AZ を減量する必要がある（通常量の 1/4 ~ 1/2）。腎外性排泄であるため腎機能低下時にも通常量の投与で構わないと考えられるが、高度の腎機能障害が存在する場合は高度の骨髄抑制から顆粒球減少症を来すことがあり注意を要する。血液透析により一部除去可能であり、8 時間の血液透析で 43% 前後が除去されるとされている。

その他、脱毛、消化管障害、口内炎、頻度は少ないが悪性新生物、肺炎などがあげられる。動物では催奇形性が報告されているが、臨床では妊娠時には MMF、MZ など他の代謝拮抗薬から本剤に変更することが多い。

2.3. コルチコステロイド (corticosteroid, CS)

糖質コルチコイド (GC) は広範な抗炎症作用、免疫抑制作用を示し、古くから臓器移植の免疫抑制剤として用いられてきた。またヒドロコルチゾンに基づいて化学修飾により合成された多くの GC が用いられている。ヒドロコルチゾンは GC 作用と電解質コルチコイド (MC) 作用が 1:1 であり、電解質作用による副作用が強いため、GC/MC 作用を 5:1 に改善したプレドニゾンが頻用されてきた。さらにステロイドパルス療法など大量の糖質コルチコイド投与を必要とする場合は、GC/MC 作用が 5:0 のメチルプレドニゾンが用いられる。各ステロイド剤は、成人における副腎の 1 日分泌量 (ヒドロコルチゾン 20 mg) に相当する力価の GS を 1 錠中に含有している。

a. 作用機序

拡散により細胞内に入った GC はサイトソル内の特異的受容体 (glucocorticoid receptor, GR) に結合する。サイトソル内では GR は 2 分子の Hsp90 と結合しており、Hsp90 の C 末端 MEEVD 残基は FKBP51 の Domain3 の TPR motif (tetratricopeptide 反復配列) を介して FKBP51 に会合し複合体として存在している。GC が GR に結合すると、FKBP51 は FKBP52 にスイッチし、FKBP52 の PPIase ドメイン (Domain 1; 1-148 残基) に輸送蛋白である dynein が結合する。GC/GR/Hsp90/

FKBP52/dynein 複合体は核内に移行し、核内で Hsp90, FKBP52, dynein が GR から遊離すると、GR は 2 量体となって DNA の特異的結合部位に結合し、特定遺伝子の mRNA の転写を正あるいは負に調節する。

上記の機序により GC は T 細胞、マクロファージにおける IL-2, IL-1, IL-6 遺伝子活性化を阻害する。GC はまた単球表面の接着分子遺伝子発現を抑制し、ELAM-1, E-selectin, ICAM-1, VCAM-1 などの接着分子を down-regulate する。GC はさらに IL-1, -2, -3, -4, -5, -6, -8, -11, -12, IFN γ , TNF α , G-CSF, M-CSF の発現を阻害する。反対に GC は TGF β , IL-1R, IL-6R, IFN γ R を up-regulate するとされている。

GC は NF- κ B の活性を抑制し、AP-1 活性を抑制することにより、IL-2 などのサイトカイン、接着分子遺伝子の転写を抑制する。GC は一般に Th1 サイトカイン産生を選択的に抑制し、Th2 サイトカイン産生を促進すると考えられている。これらの作用を介して GC は T 細胞の活性化、T 細胞機能を抑制し、炎症局所への単球の移動とリンパ球・単球間の相互作用を阻害する。GC の免疫抑制作用には、さらにリンパ球の骨髄内への再分布によるリンパ球減少、T 細胞溶解作用、活性化 T 細胞のアポトーシス促進、MHC class 2 抗原の発現抑制、抗体産生抑制作用などがあげられる。

GC はアラキドン酸代謝酵素の発現抑制によりプロスタグランジン産生を抑制する。さらに上記に述べたように炎症性サイトカイン遺伝子発現の抑制により種々のサイトカインの産生を抑制する。これらを通じて GC は強力かつ広範な抗炎症作用を発揮する。臓器移植においては、GC は免疫抑制効果に加えて、これらの強力な抗炎症作用に期待して投与される。

b. 投与法

GC の投与法については、各施設によって大きく異なり、とくに最近の導入期における新しい抗体療法の導入により、GC の投与法は大きな変貌を遂げた。steroid early withdrawal, steroid avoidance などの画期的なレジメンも試みられている。したがって GC 投与法については各論の項を参照されたい。

GC は主として肝の CYP3A4 で代謝され、硫酸あるいはグルクロン酸抱合体として尿中に排泄され

る。メチルプレドニソロンは肝 CYP3A4 を触媒とするステロイド骨格の6β水酸化反応により主として6β水酸化体に代謝され、尿中に、さらに糞中に排泄される。その半減期はプレドニゾロンで2.5時間、メチルプレドニゾロンで2.8時間である。

c. 副作用

感染症、耐糖能異常・糖尿病、高血圧、高脂血症、消化性潰瘍、骨粗鬆症、無菌性骨頭壊死、筋萎縮、筋力低下、皮膚菲薄化・脆弱化、白内障、緑内障、精神神経症状、肺炎、肝障害・脂肪肝その他多彩な副作用があげられる。これらの副作用の中で臓器移植において最も重要なものは耐糖能異常であろう。GCによる耐糖能異常は、GCによるインスリン抵抗性の増大、糖新生の増加、グルコースの細胞内取り込みの低下などによるものとされている。近年CNIの導入によりGC投与量は減少したが、これらの併用によりCNIのインスリン分泌抑制とGCのインスリン抵抗性増大が相乗的に作用して、移植後耐糖能異常を増悪させる可能性があるため注意を要する。とくに臓器移植後早期においては、delayed graft function、拒絶反応、薬剤性耐糖能障害の鑑別は重要である。

2.4. 抗体治療薬

一般に抗体治療薬は目的とする抗原で異種動物を感作して得られた血清を精製して作成するポリクローナル抗体と、抗原でマウスなど異種動物を感作し、その脾細胞と骨髓腫細胞の細胞融合から得られるハイブリドーマ細胞から、目的とする抗体を産生するクローンを選択し、*in vivo*ないし*in vitro*で増殖させ、得られた抗体を純化することによって作成されるモノクローナル抗体 (mAb) に大別される。上記の方法により作成された mAb (-omab) は基本的に異種抗体であることから、ヒトに投与された場合速やかに異種抗体 (抗マウスヒト抗体 [HAMA], 抗ラットヒト抗体 [HARA]) が産生されるため半減期が短く、その効果は限定されざるを得ない。この問題を解決すべく当初 F(ab')₂ の投与が検討されたが、効果が減弱するため、mAb の可変部にヒト IgG の定常部 (Fc) を結合させたキメラ抗体 (-ximab)、さらには遺伝子組換え技術を用いて mAb の超可変部以外をヒト型とするヒト化抗体 (-zumab) が作成された (図 13.9)。キメラ抗体、ヒト化抗体は、その gene construct を Chinese hamster ovary (CHO) 細胞株に transfect することにより量産することができる。ヒト化 mAb では、抗原と特異的に結合する相補性決定領域 (comple-

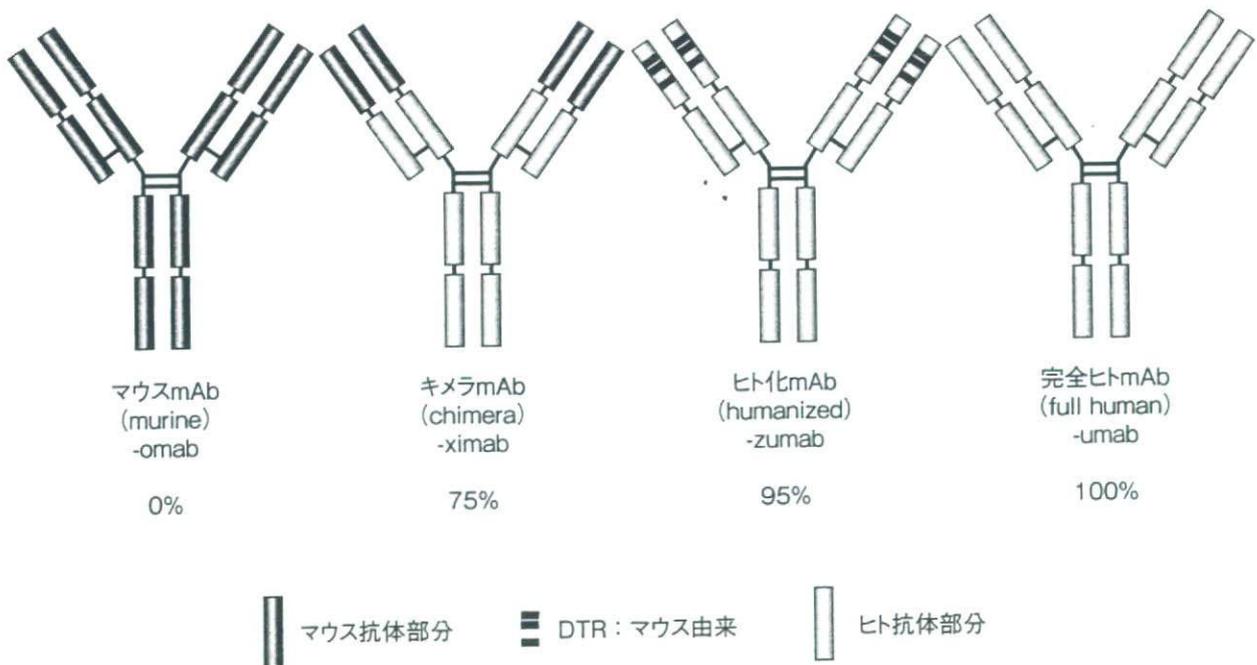


図 13.9 マウス抗体、キメラ抗体およびヒト化抗体。

mentarity determining regions, CDRs) 以外はヒト IgG と同一であり、異種抗体の産生の問題はほぼ解決され、半減期も延長して安定した治療効果が得られる。さらに異種 mAb 静脈内投与時に認められる悪寒、発熱、下痢などのいわゆる cytokine release syndrome (CRS) は、mAb のヒト化により軽減されるとされている。今後、ヒト IgG 遺伝子に置換されたマウスに免疫して得られた完全ヒト抗体 (-umab) の開発が期待される (図 13.9)。

また機能的には T 細胞を枯渇させる T-cell-depleting な抗体と、T 細胞を枯渇させないで機能的に抑制する non-T-cell-depleting な抗体に分類される。

2.4.1. 抗ヒト胸腺細胞抗体(anti-thymocyte globulin, ATG)

a. 抗ヒト胸腺細胞ウマ抗体(equine anti-thymocyte globulin, ATGAM)

ヒト胸腺細胞をウマに免疫してその血清から免疫グロブリンを精製して得られる、ヒトリンパ球に対するポリクローナル IgG である。1981 年に FDA により腎移植における免疫抑制薬として認可された。わが国では抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン(Lymphoglobulin) が再生不良性貧血の治療薬として認可されているが、臓器移植への適用は認められていない。

ATGAM はヒト CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18 に対する抗体であるが、マクロファージ、血管内皮細胞、血小板、顆粒球等に対する少量の抗体も含有している。静脈内に投与された ATGAM は主としてリンパ球に結合し、complement-dependent cytotoxicity (CDC) により破壊する。このため単回投与後、末梢血リンパ球数は 85 ~ 90% 減少する。このリンパ球の枯渇は投与終了後、数日間持続する。その後リンパ球数は徐々に回復し、数ヶ月で正常化する。

通常は 10 ~ 15 mg/日 を移植術中から 14 日間静脈内投与する。副作用としては発熱、悪寒、血小板減少、白血球減少、皮疹、下痢、悪心、嘔吐、関節痛、呼吸困難、血管炎などがあげられる。

b. 抗ヒト胸腺細胞ウサギ抗体(rabbit anti-thymocyte globulin, Thymoglobulin)

ヒト胸腺細胞をウサギに免疫し、その血清から免

疫グロブリンを精製して得られる、T 細胞に対するポリクローナル IgG である。一連の精製過程で、血小板、赤血球などに対する抗体が除去されている。1998 年に FDA により腎移植における拒絶反応治療薬として認可された。わが国においては本年 8 月、再生不良性貧血の治療、造血幹細胞移植の前治療、GVHD 治療薬として承認された。

Thymoglobulin はヒト CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR, HLA class I 抗原に対する抗体、さらに CD45, β 2 ミクログロブリン (β 2-MG) に対する抗体を含有している^[3]。静脈内に投与された Thymoglobulin は主として T 細胞と結合して、CDC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) により破壊する。また Thymoglobulin は Fas および Fas-ligand の発現を誘導し、活性化 T 細胞はアポトーシスに陥る^[4]。また T 細胞アナジーと接着分子の down-regulation を誘導する。

通常は 1.25 ~ 1.5 mg/kg/日 を 7 ~ 14 日間、4 時間以上かけて静脈内投与する (初回のみ 6 時間以上)。投与開始後、末梢血 T 細胞数は急激に減少し、投与終了後数週間持続する。その後リンパ球数は徐々に回復し、約 2 ヶ月で復帰するとされているが、症例によってはさらに長期にわたりリンパ球減少が持続することもある。白血球数、血小板数が減少することもあり、白血球数 2000 ~ 3000/mm³、血小板数 50,000 ~ 75,000/mm³ では投与量を半量に減量し、白血球数 2000/mm³ 以下、血小板数 50,000/mm³ 以下で投与を中断することが望ましいとされている。

腎移植後の拒絶反応に対する治療効果については、Thymoglobulin 88%, ATGAM 76% と前者が有意に優れており、導入期の予防的投与により拒絶反応の発生率 (4% vs 25%)、その重症度、recurrent rejection の発生率 (0% vs 33%) はいずれも ATGAM と比較して優れていたとされている。

副作用としては発熱、悪寒などの CRS、血小板減少、白血球減少、皮疹、下痢、悪心、嘔吐などがあげられる。CNS はステロイド、解熱剤、抗ヒスタミン剤による前処置で軽減できる。アナフィラキシーの発症は稀ではあるが、注意を要する。投与前の皮内反応は意味がないとされている。

2.4.2. 抗ヒトCD3単抗体(ムロモナブ-CD3, オルソクローン OKT3[OKT3])

a. 抗CD3mAb(オルソクローンOKT3[OKT3], Campath-3[ChAglyCD3], HuM291, huOKT3γ1, 抗CD3 immunotoxin)

CD3はTCRと抗原認識複合体を形成し、TCRからの抗原刺激を細胞内シグナル伝達に変換することによりT細胞の活性化に不可欠の機能を担っている。OKT3は抗ヒトCD3マウスIgG2a抗体であり、成熟T細胞のCD3分子のε鎖に結合する。OKT3投与により末梢血中のCD3陽性細胞数は急速に減少するが、3～5日後にはCD3を欠いたT細胞が末梢血中に出現する。末梢血中のT細胞の急速な減少は補体依存性のT細胞溶解により、その後のCD3陰性T細胞の出現は抗原変容によるものと考えられている^[8]。OKT3は移植臓器に浸潤したT細胞にも効果があり、投与後浸潤T細胞も減少する。これらの効果によりOKT3はステロイド抵抗性の拒絶反応の治療に用いられ、絶大な効果をあげてきた。

しかしOKT3投与後、高熱、悪寒、下痢、呼吸困難などの副作用が認められ、TNF-α、IFN-γ、IL-2などのサイトカイン放出によるものとされ、また補体活性化も認められている。サイトカイン放出は初回投与時に多く認められ、2～3回目の投与時にはほとんど認められない^[9]。またOKT3はマウスIgG2a抗体であり、産生された抗マウス抗体(HAMA)により中和されるため血中半減期が短い。

上記の問題を克服すべく、FcR非結合型のヒト化抗CD3mAb(Campath-3[ChAglyCD3], HuM291, huOKT3γ1)が作成され、臓器移植における免疫抑制、自己免疫疾患の治療に試みられた。Campath-3は、ヒト化抗CD3抗体のIgG重鎖の297位のアミノ酸を置換(Asn→Ala)して糖化を阻害することにより、FcRへの結合能および補体結合能を喪失させた glycosylated humanized anti-CD3 mAb (ChAglyCD3)である。Friendら^[19]は9例の腎移植後拒絶反応を併発した患者にCampath-3(8mgを8日間、あるいは初回24mg以後8mgを5～6日間)を投与し、7例で拒絶反応が寛解したと報告している。投与後1～4時間後に5例にTNF-αの上昇(100pg/ml以上、うち3例は1000pg/ml以上)が、3例にIFN-γの上昇(1IU/ml以上)が認められたが、サイトカイン放出に伴うCRSは軽微であったとしている。末梢血中CD3陽性細胞は投与後速やかに消失し16日間にわた

り認められなかったが、CD4およびCD8発現率の変化、ならびに末梢血中リンパ球数の変化は認められなかったことから、CD3の消失はT細胞の枯渇によるものではなくCampath-3によるCD3の被覆か抗原変容によるものと推定している。

HuM291はヒト化抗CD3mAbの定常部を遺伝子組換え技術により変異させ、FcγRへの結合能を低減させたものである。Normanら^[20]はHuM291を15例の生体腎移植患者に移植前に0.15μg/kg～0.015mg/kg投与し、0.0015mg/kg以上の投与量で投与後2時間以内にT細胞は著明に減少し、その効果は用量依存性であったと報告している。また0.0015mg/kg以上の投与量において、投与後1～6時間で血清TNF-α、IFN-γおよびIL-6は最高値に達し、24時間以内に検出されなくなったが、CRSは軽度から中等度であったとしている。チンパンジーに対する1mg/l回投与後、および10mg隔日投与での3回投与後のHuM291の半減期はそれぞれ16時間、82時間とされていることから、ヒト化することによりmAbの半減期が延長されたと考えられる。サイトカイン遊離およびそれに伴うCRSについては、ヒト化およびFcR非結合型とすることによっても、完全に抑制することはできなかったが、CRSの頻度とその程度の軽減は可能であったとされている。

その他にもFcR非結合型ヒト化抗CD3mAbとしてhuOKT3γ1が開発され、腎移植後の拒絶反応の治療、低用量のTRLおよびSRLとの併用で脾臓移植などに試みられている。

2.4.3. alemtuzumab(Campath-1H)

CD52は21～28kDaの糖蛋白からなるリンパ球表面マーカーであり、主としてT、B細胞、さらには単球、マクロファージに発現している。かつてCD52を標的とするラットIgMmAbであるCampath-1M、ラットIgG2b抗体であるCampath-1Gが開発され、前者は骨髄移植におけるGVHDおよび拒絶反応の防止に、後者はリンパ系悪性腫瘍の治療に試みられた。しかし治療効果は認められるものの抗ラット抗体(HARA)の出現が認められたため、ヒトIgG1の骨格にCampath-1Gの超可変領域を導入したヒト化Campath-1Gが作成された。さらにその重鎖可変ドメインのアミノ酸置換によりアフィニティーを改善したものがalemtuzumab(Campath-1H)であり、リンパ系悪性腫瘍、自己免疫疾患、臓器移植後の免疫抑制に用いられている^[21]。

Campath-1H は T, B 細胞膜表面の CD52 に結合し, CDC および ADCC によって細胞溶解を惹起するほか, 標的細胞へのシグナル刺激により標的細胞を破壊する機序も想定されている. この機序により T 細胞が刺激されると, TNF- α , IFN- γ などのサイトカインが放出される.

Campath-1H の投与により末梢血中の T, B 細胞は急速かつ持続的に減少する. Calne^[22] は 2 回の Campath-1H 投与 (20 mg の OPOD, IPOD 投与) に続く低用量の CsA 単独投与 (C₀ 75 ~ 125 ng/ml) により, 長期の移植腎生着が得られたと報告している. 31 例中 6 例に拒絶反応が認められ, うち 3 例は拒絶反応寛解後に triple レジメンに変更されたが, 27 例は低用量 CsA の単独療法で維持可能であった. Campath-1H 投与後, 全例において末梢血リンパ球の著明な減少が認められ, 2 ~ 6 ヶ月間持続したが, 1 例が虚血性心疾患で死亡した以外は, 感染症など重篤な合併症は認められなかったと報告している.

Knechtle^[23] は, 腎移植において 20 mg の Campath-1H の 2 回 (OPOD, IPOD) に続くシロリムス (sirolimus, SRL) の単独療法を試み, 24 例中 4 例に生検で拒絶反応が認められ, うち 1 例が移植腎廃絶に陥ったが, 20 例で SRL の単独療法による維持が可能で, 移植腎機能はきわめて良好であったと報告している. また同様に Campath-1H 投与に続く低用量の TRL の単独投与により, 長期の移植肝生着が得られている. 筆者らは Campath-1H にステロイド, 低用量の CsA および低用量のエベロリムス (エベロリムス, RAD) を組み合わせることで腎移植後の免疫抑制を行う機会を得た^[24]

2.4.4. 抗ヒト IL-2 受容体 α 鎖単抗体 (anti-CD25mAb)

バシリキシマブ (basiliximab)

抗ヒト IL-2 受容体 α 鎖ヒト/キメラ型単抗体.

バシリキシマブは IL-2R α 鎖に対するキメラ抗体で, マウス IgG2a の重鎖および軽鎖の可変部にヒト IgG1 の定常部を結合してキメラ化した抗体である. 抗 CD25mAb により IL-2R は飽和され, IL-2 刺激依存性 T 細胞増殖シグナルの伝達は阻害される. daclizumab はヒト化した IL-2R α 鎖に対するヒト化 mAb であり, CD25 に対する親和性は 10 倍低いとされている. バシリキシマブは移植当日と 4 日目に 20 mg を静脈内投与するのが一般的

であり, daclizumab は移植前に 1 mg/kg を, その後 2 週間に 1 回, 総計 5 回投与する. 両者とも投与後速やかに末梢血中リンパ球上に発現している IL-2R の 90% 以上は飽和される. バシリキシマブでは血中濃度 0.2 μ g/ml (ELISA) 以上で, あるいは 0.7 ~ 1.0 μ g/ml (RIA) 以上で IL-2R の飽和は維持される. バシリキシマブでは投与後 7 ~ 8 週間, daclizumab では 12 週間, IL-2R の飽和が維持され, CD25 の発現率は著明に抑制される図 13.10^[25].

抗 CD25mAb により, 拒絶反応の発生率の減少, 生着率の改善が得られ, 併用薬剤特に CNI, ステロイドの減量が可能になった^[26]. 筆者ら^[25] は腎移植において, バシリキシマブ, CsA, MMF, ステロイドで導入し, 移植後 2 週間でステロイドを中止する早期ステロイド離脱プロトコールを導入し, 拒絶反応, 特にステロイド抵抗性拒絶反応の発生率の減少, サイトメガロウイルス感染症の発生率の減少, 移植後耐糖能異常の頻度の減少, 入院期間の短縮などが達成されている.

最近では慢性拒絶反応, CAN に対して長期反復投与が試みられているが, バシリキシマブはキメラ抗体であるため抗マウス抗体の産生によるアナフィラキシーなどに注意する必要がある.

3 膵臓移植における免疫抑制法

3.1. 歴史的変遷

歴史的には 1980 年代初頭までは PS/AZ, あるいは PS/AZ に加えて導入期に抗リンパ球抗体 (antilymphocyte serum [ALS], antilymphocyte globulin [ALG]), 抗胸腺細胞抗体 (antithymocyte globulin, ATG) を投与するレジメンが用いられた. 1980 年代に入って CsA/AZ/PS の triple レジメン, あるいは CsA/AZ/PS に ALG, 特に Minnesota ALG (MALG), あるいは ATG を加えた quadruple レジメンが主流となった. この quadruple レジメンの導入により, 1980 年代中期以降, 移植膵の生着率は改善し, 移植数も増加した. 1980 年代中期以前の膵臓移植の成績は, 患者生存率 40 ~ 78% (1966 ~ 77; 40%, 1978 ~ 82; 72%, 1983 ~ 86; 78%), 移植膵生着率 3 ~ 41% (1966 ~ 77; 3%, 1978 ~ 82; 21%, 1983 ~ 86; 41%) であったが^[27], CsA

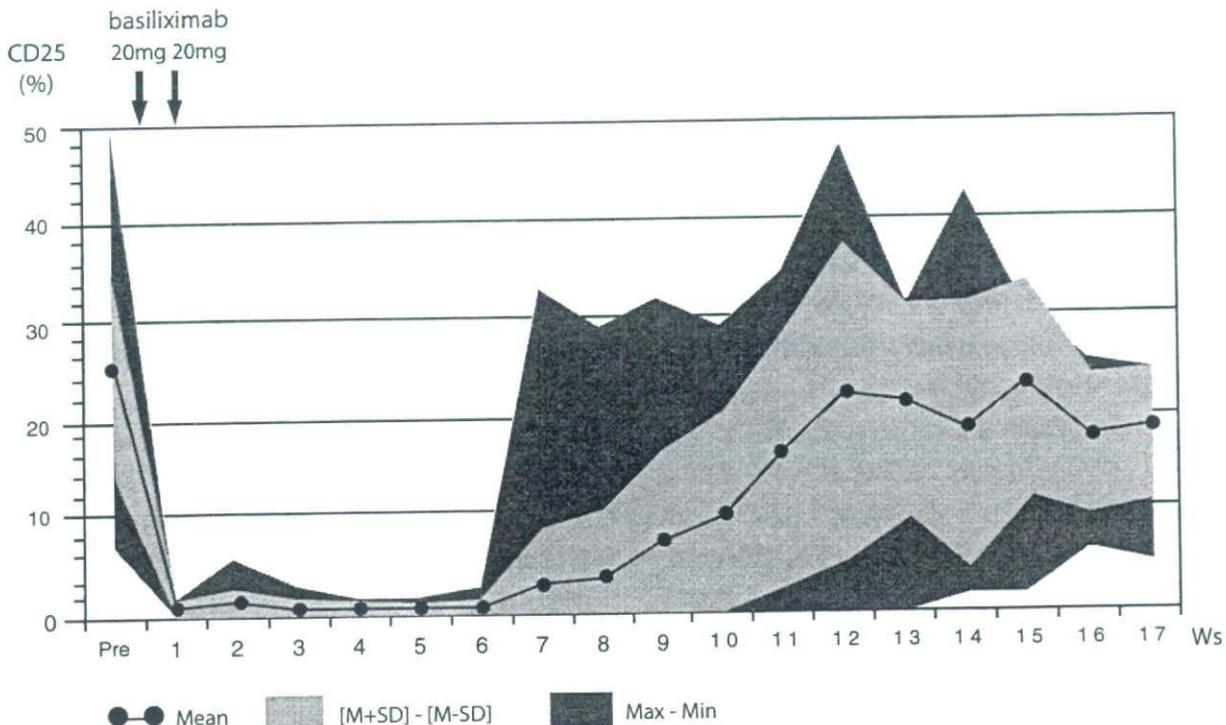


図 13.10 抗 CD25 単抗体投与患者の末梢血における CD25 発現率.

の導入によりそれぞれ 96～98%，73～78%へと飛躍的に改善し，膵臓移植は 1 型糖尿病の治療法として確立されるに至った。

1990 年代中期以降，TRL/MMF/PS に ATG，あるいは OKT3，さらに抗 CD25 抗体を加えた新しい quadruple レジメンが導入され，移植膵における拒絶反応発生率は著しく減少した。これによって移植膵生着率は 87% 以上へとさらに改善した。

近年 SRL，alemtuzumab などが膵臓移植に導入され，膵臓移植における免疫抑制薬は新たな展開を見せている。すなわち現時点における新しい免疫抑制法の開発研究には 2 つの潮流があり，一方は可能な限り拒絶反応の発生率を減少させて生着率を向上させようとする試みであり，他方は長期免疫抑制による副作用，合併症の発生を最少化させようとする試みである。後者の例として，SRL，alemtuzumab などを用いた steroid-free，CNI-free，さらには TRL，CsA，SRL，MMF-monotherapy などがあげられよう。膵臓移植の免疫抑制法も新しい時代に突入したといえるであろう。最近さらに次々と新しい分子標的治療薬が導入されており^[28]，今後の新たな展開が期待される。

3.2. 最近の動向

表 13.1^[29] は膵臓移植 (SPK) に用いられた導入期抗体療法の年次別推移を示すが，導入期における抗 1990 年代末までは OKT3 次いで ATGAM が主流であったが，1990 年代末から抗 CD25RamAb が増加し，少し遅れて Thymoglobulin が増加し，約半数を占めるに至っている。2000 年中期より Campath-1H が増加しつつある。

抗体療法に併用される導入期のレジメンとしては Thymoglobulin/TRL/MMF が最も多く，次いで IL-2RamAb (Bas > Dac) /TRL/MMF，Thymoglobulin/TRL/SRL，IL-2RamAb (Bas >> Dac) /CsA/MMF が多く，その他 Thymoglobulin/CsA/SRL，IL-2RamAb (Dac > Bas) /TRL/SRL，Thymoglobulin/CsA/MMF，Campath/SRL/MMF などがあげられる (表 13.2)^[29]。

維持期におけるレジメンとしては，1990 年代中期以前は CsA/MMF/PS が最も多かったが，1996 年以降 TRL/MMF/PS が急速に増加し，最近では過半数を超えており，逆に CsA/MMF/PS は 2000 年以降減少している。また TRL/MMF あるいは TRL/mTORI などの steroid withdrawal，さらには MMF/mTORI，MMF/PS などの CNI withdrawal あるいは CNI-free

表 13.1 臓器移植における導入期抗体療法の年次別推移. 文献[29]より引用.

	Year of Transplant									
	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Transplants	861	853	972	942	915	891	905	871	881	903
With IS Info	861	850	969	936	907	887	899	861	861	887
Induction Drugs										
ALG	1.90%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Atgam/NRATG/ NRATS	32.20%	36.80%	13.40%	6.30%	3.00%	2.60%	2.80%	1.90%	2.60%	2.40%
OKT3	52.30%	42.80%	27.80%	15.50%	8.20%	3.60%	1.20%	0.30%	0.80%	0.30%
Thymoglobulin	0.20%	0.10%	0.40%	8.80%	22.90%	28.70%	39.20%	48.80%	44.40%	51.20%
Zenapax	0.10%	0.40%	20.50%	27.00%	21.80%	20.00%	16.40%	8.40%	5.00%	4.50%
Simulect	0.10%	0.40%	8.50%	17.10%	27.10%	31.10%	26.40%	16.00%	12.40%	8.20%
Campath	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	7.80%	18.50%	14.50%
No Drugs Recorded	18.10%	25.50%	34.70%	33.80%	26.80%	24.40%	23.50%	20.80%	21.00%	21.90%

表 13.2 臓器移植における導入期免疫抑制法. 文献[29]より引用.

	Discharge Regimen (w/ or w/o Steroids Use)									All	
	CsA	Tac	CsA+ MMF	Tac+ MMF	CsA+ AZ	Tac+ AZ	SRL+ MMF	CsA+ SRL	Tac+ SRL		Other
Functioning Graft with IS Info	5	169	215	2,945	2	14	89	110	412	347	4,308
% of All Regimens	0.10%	3.90%	5.00%	68.40%	0.00%	0.30%	2.10%	2.60%	9.60%	8.10%	100.00%
Induction Drug											
ATGAM/ NRATG/ NRATS	0.00%	0.60%	2.80%	2.90%	50.00%	0.00%	1.10%	0.00%	1.00%	2.30%	2.50%
OKT3	0.00%	0.00%	0.90%	1.30%	0.00%	0.00%	2.20%	0.90%	1.50%	2.30%	1.30%
Thymoglobulin	60.00%	31.40%	33.00%	40.00%	0.00%	14.30%	13.50%	79.10%	53.90%	67.40%	43.20%
Zenapax	0.00%	4.10%	8.40%	11.90%	0.00%	14.30%	2.20%	1.80%	13.30%	12.40%	11.10%
Simulect	0.00%	5.90%	46.50%	20.50%	0.00%	42.90%	11.20%	0.90%	6.60%	21.30%	19.30%
Campath	0.00%	21.30%	0.50%	5.00%	0.00%	0.00%	64.00%	0.90%	10.70%	20.20%	8.20%
No Drugs Recorded	40.00%	39.10%	13.00%	22.90%	50.00%	28.60%	11.20%	19.10%	26.50%	13.30%	22.30%

レジメンなども試みられている (表 13.3)^[29].

拒絶反応時に使用される免疫抑制薬としてはステロイド (ステロイドパルス療法) が最も多い. 抗体治療薬としては, 1990年代は OKT3 が多く使用されていたが, 1990年代末から急速に Thymoglobulin が増加し, 最近では両者が逆転している (表

13.4)^[29].

上記の免疫抑制法により, 1995年に実施された SPK における移植臓の 1, 3, 5, 10年生着率はそれぞれ 88.5, 81.2, 72.3, 52.5%であり, 最近の症例では 1年生着率 89.7~91.3%, 3年生着率は 82.9%と改善しつつある (表 13.5)^[29].

表 13.3 臓器移植における維持期免疫抑制法の推移. 文献[29]より引用.

	Transplant Year									
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Transplants	919	861	853	972	942	915	891	905	871	881
Functioning Graft at 1 yr	825	774	781	871	860	841	818	822	783	784
With Maintenance Use recorded at 1 yr	79	83	179	631	840	810	798	797	777	769
----- + MMF/MPA	7.60%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.10%	0.10%	0.10%	0.40%	1.00%
----- + MMF/MPA + SRL/RAD	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.10%	0.00%	1.50%	4.00%
----- + MMF/MPA + CS	0.00%	0.00%	0.60%	0.60%	0.40%	0.40%	0.40%	0.50%	0.40%	0.80%
----- + Other AM+ CS	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.10%	0.10%
----- + SRL/RAD	0.00%	0.00%	0.00%	0.20%	0.00%	0.10%	0.10%	0.40%	0.30%	0.00%
----- + SRL/RAD + CS	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.20%	0.50%	0.30%	0.30%	0.60%	0.30%
----- + CS	0.00%	0.00%	0.00%	0.30%	0.20%	0.40%	0.10%	1.30%	0.60%	0.50%
CsA	5.10%	0.00%	0.00%	0.20%	0.20%	0.00%	0.10%	0.30%	0.00%	0.00%
CsA + MMF/MPA	1.30%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.30%	0.50%	0.10%
CsA + MMF/MPA + SRL/RAD	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.30%
CsA + MMF/MPA + CS	12.70%	20.50%	29.10%	24.10%	18.60%	11.50%	8.30%	8.80%	6.80%	3.30%
CsA + Other AM + CS	22.80%	9.60%	5.00%	1.90%	0.10%	0.40%	0.10%	0.40%	0.00%	0.30%
CsA + SRL/RAD	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.20%	0.10%	0.00%	1.00%	2.20%
CsA + SRL/RAD + CS	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.50%	3.00%	2.50%	1.10%	1.50%	0.50%
CsA + CS	3.80%	6.00%	0.60%	1.60%	1.90%	1.90%	1.10%	0.50%	0.40%	0.10%
Tac	0.00%	1.20%	1.10%	1.00%	0.50%	0.10%	1.50%	2.90%	1.70%	2.90%
Tac + MMF/MPA	2.50%	0.00%	0.00%	0.60%	1.00%	2.70%	2.10%	4.90%	6.40%	9.80%
Tac + MMF/MPA + Other AM	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.10%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Tac + MMF/MPA + SRL/RAD	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.10%	1.50%	0.90%	1.00%	1.00%
Tac + MMF/MPA + CS	11.40%	39.80%	48.00%	54.80%	57.60%	56.00%	52.00%	50.40%	52.00%	54.50%
Tac + Other AM	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.10%
Tac + Other AM+ SRL/RAD	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.10%	0.00%
Tac + Other AM + CS	5.10%	7.20%	2.20%	3.60%	3.60%	1.70%	0.80%	1.50%	1.50%	1.00%
Tac + SRL/RAD	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	3.00%	5.30%	7.30%	8.20%	6.10%
Tac + SRL/RAD + CS	0.00%	0.00%	0.60%	0.00%	1.50%	6.50%	12.90%	9.90%	5.50%	5.20%
Tac + CS	5.10%	6.00%	5.60%	5.10%	6.00%	4.00%	5.10%	4.30%	5.00%	2.60%
Other Regimen	22.80%	9.60%	7.30%	6.00%	7.70%	7.30%	5.40%	4.10%	4.10%	3.30%

2006年の統計によると、臓器移植に使用される免疫抑制薬については、SPKで89%、PAKで85%、PTAで92%にTRLが使用されている。またSPKで81%、PAKで83%、PTAで58%にTRLとMMFが併用されている^[30]。維持療法としてのステロイド剤の併用の頻度は、SPKで71%、PAKで67%、PTAで52%と減少しつつある^[30]。

導入期の併用薬剤としてはSPK (stroid-free群)の65%がThymoglobulin, 21%がalemtuzumab, 4%が抗CD25受容体 α 鎖単抗体(バシリキシマブ, daclizumab)を投与されているが、ステロイド併用群ではそれぞれ46%, 12%, 4%となっている^[30]。

表 13.4 臓器移植後における拒絶反応に対する治療の推移. 文献[29]より引用.

	Year of Transplant									
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Transplants	919	861	853	972	942	915	891	905	871	881
Tx with antirejection treatments	622	565	317	286	261	232	194	192	154	126
Antibodies										
Any in Category	47.60%	31.30%	46.70%	44.40%	42.10%	41.40%	32.00%	50.50%	57.80%	62.70%
ALG	8.40%	0.20%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Atgam/NRATG/ NRATS	6.90%	8.80%	18.30%	10.10%	6.50%	3.90%	0.50%	2.60%	1.90%	3.20%
OKT3	41.50%	24.80%	34.70%	35.70%	24.50%	22.80%	12.40%	10.40%	9.70%	11.90%
Thymoglobulin	0.00%	0.00%	0.30%	3.10%	16.10%	15.10%	20.60%	33.90%	39.60%	43.70%
Zenapax	0.00%	0.00%	0.30%	1.70%	1.50%	1.70%	1.00%	4.70%	11.70%	7.10%
Simulect	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.40%	2.20%	0.50%	1.00%	1.30%	1.60%
Campath	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.50%	3.90%	2.40%
Corticosteroids										
Any in Category	66.20%	55.20%	69.10%	77.60%	80.50%	82.80%	86.60%	76.60%	68.80%	69.00%
Steroids	66.20%	55.20%	69.10%	77.60%	80.50%	82.80%	86.60%	76.60%	68.80%	69.00%
Antimetabolites										
Any in Category	0.20%	0.20%	0.00%	0.70%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Cytosan	0.20%	0.20%	0.00%	0.70%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Methotrexate	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%

表 13.5 移植臓器生着率の年次別推移. 文献[29]より引用.

Tx Year	Transplants	Pancreas Graft Survival				
		3 Months	1 Year	3 Years	5 Years	10 Years
1987	29	93.1 ± 4.7%	79.3 ± 7.5%	62.1 ± 9.0%	62.1 ± 9.0%	36.7 ± 10.3%
1988	171	88.3 ± 2.5%	81.2 ± 3.0%	72.2 ± 3.4%	67.2 ± 3.6%	44.3 ± 4.0%
1989	335	89.3 ± 1.7%	83.9 ± 2.0%	73.7 ± 2.4%	64.8 ± 2.6%	48.1 ± 2.8%
1990	459	86.7 ± 1.6%	76.5 ± 2.0%	67.8 ± 2.2%	58.9 ± 2.3%	36.0 ± 2.4%
1991	452	90.9 ± 1.4%	85.2 ± 1.7%	79.6 ± 1.9%	70.6 ± 2.2%	43.0 ± 2.5%
1992	493	89.9 ± 1.4%	83.4 ± 1.7%	75.4 ± 1.9%	65.3 ± 2.2%	43.2 ± 2.4%
1993	661	91.1 ± 1.1%	84.1 ± 1.4%	74.7 ± 1.7%	66.7 ± 1.9%	44.3 ± 2.1%
1994	746	90.1 ± 1.1%	85.1 ± 1.3%	76.9 ± 1.6%	67.8 ± 1.7%	43.0 ± 1.9%
1995	913	93.1 ± 0.8%	88.5 ± 1.1%	81.2 ± 1.3%	72.3 ± 1.5%	52.5 ± 1.8%
1996	851	93.8 ± 0.8%	88.8 ± 1.1%	80.4 ± 1.4%	71.1 ± 1.6%	+
1997	847	93.8 ± 0.8%	89.9 ± 1.0%	81.3 ± 1.4%	73.4 ± 1.6%	+
1998	970	94.5 ± 0.7%	90.4 ± 1.0%	82.0 ± 1.3%	74.7 ± 1.4%	+
1999	934	93.9 ± 0.8%	89.7 ± 1.0%	79.5 ± 1.3%	71.4 ± 1.5%	+
2000	909	94.4 ± 0.8%	91.3 ± 0.9%	80.9 ± 1.3%	73.4 ± 1.5%	+
2001	888	94.0 ± 0.8%	89.9 ± 1.0%	81.8 ± 1.3%	+	+
2002	905	94.6 ± 0.8%	90.2 ± 1.0%	82.9 ± 1.3%	+	+
2003	868	95.6 ± 0.7%	90.9 ± 1.0%	+	+	+
2004	881	95.0 ± 0.7%	90.4 ± 1.0%	+	+	+

4 膵臓移植における標準的免疫抑制法

膵臓移植における免疫抑制法は、①抗T細胞療法、②CNI、③代謝拮抗薬、④CSの4剤併用療法で導入し、CNI、代謝拮抗薬、CSで維持するのが標準的といえよう。抗T細胞療法としては、T-cell-depleting抗体(TcDAb)として抗リンパ球抗体(ALG)、抗胸腺細胞抗体(anti-thymocyte globulin [ATG], equine ATG [ATGAM], rabbit ATG [Thymoglobulin])、抗CD3単抗体(ムロモナブ-CD3 [OKT3])、抗CD52単抗体(alemtuzumab [Campath-1H])、Non-depleting抗体(TcNDAb)として抗CD25単抗体(抗IL-2受容体 α 鎖単抗体バシリキシマブ, daclizumab)などがあげられる。

CNIとしてはCsAあるいはTRL、代謝拮抗薬としてはAZあるいはMMFがあげられる。表13.6^[31]に1980年代中期以降における免疫抑制療法のレジメンとその成績を示す。最近mTOR阻害薬と強力な抗T細胞療法を用いて、steroid withdrawalあるいはlow-dose CNI、さらにはstroid-free, CNI-freeをめざすレジメンも報告されている。

4.1. 免疫抑制法の実際

わが国において最も頻用される導入期のレジメンは、バシリキシマブ/TRL/MMF/MPSであろう。欧米では抗体療法としてThymoglobulin (15 mg/kg div \times 7日間)、Campath-1Hが頻用されるが、現状ではわが国では使用できない。バシリキシマブは20 mgを移植当日および移植後4日目に静脈内投与する。TRLは手術前に0.75 mg/kgを経口投与しておき、その後は0.025 mg/kgを12時間毎に静脈内投与する(0.05 mg/kg/日)。経口摂取が可能となった時点で0.075 mg/kgを12時間毎に経口投与する(0.15 mg/kg/日)。頻りに血中濃度を測定し、移植後1ヵ月は全血trough値で15 ng/ml、移植後3ヵ月までは10~12 ng/mlを目標として投与量を調節する。

MMFは1000 mgを手術前に経口投与し、以後は1000 mgを12時間毎に経口投与する(2000 mg/日)。術直後には経鼻胃管より同量を12時間毎に注入し、経口摂取が可能となった時点で同量の経口投与に切り替える。米国では静脈内投与用のMMF(MMF IV)が使用されているが、わが国では使用

できない。移植後3ヵ月で1000 mg/日(500 mg \times 2/日)にまで漸減する。血中濃度を測定し、 C_0 1~4 μ g/ml, $C_{0.4}$ 20~40 μ g \cdot hr/mlを目標とする。

MPSは移植術中に500 mgを静脈内投与し、翌日より急速に減量して移植後1ヵ月は12 mg/日(PSとして15 mg/日)、移植後3ヵ月は8 mg/日(PSとして10 mg/日)を経口投与するのが一般的である。TRL/MMF/PSのレジメンでは移植膵の拒絶反応発生率は1.4%ときわめて少なく、また拒絶反応による移植膵廃絶(immunological loss)は2%以下とされており、移植膵拒絶反応の非侵襲的かつ早期・特異的な診断法が確立されていない膵臓移植においては特に重要である。

TRLに代えてCsAを用いることもある。特にTRLによる膵 β 細胞毒性のためと考えられる移植後インスリン依存性が遷延している場合、生検で拒絶反応が否定され β 細胞に著明な空胞変性が認められる場合などはCsAに変更することが勧められる。またその他にも腎毒性、白質脳症などが認められる場合にもCsAへの変更が必要となる。

バシリキシマブ/CsA/MMF/PSで導入する場合は、CsA(ネオーラル[®])4 mg/kgを経口投与し、MMF 1000 mgを術前に投与する。術中CsA 1.3~1.4 mg/kgを静脈内投与し、以後12時間毎に同量を静脈内投与する。経口摂取が可能となった時点でCsA(ネオーラル[®])4 mg/kgを12時間毎に経口投与する(8 mg/kg/日)。目標値は C_0 で150~300 ng/ml, C_2 で1000~1200 ng/ml, $C_{0.4}$ で2500 ng \cdot hr/mlで導入し、移植後4ヵ月以降は C_0 で100~150 ng/mlで維持する。バシリキシマブ、MMFの投与量は上記と同様である。バシリキシマブ/CsA/MMF/PS症例における移植膵拒絶反応発生率は5%、移植膵の1年生着率は90%とされている^[32]。CsAは膵 β 細胞毒性がTRLと比較して軽度であり、PSを大量に投与した際に多く認められることから、PSの投与量は必要最小限とすべきであろう。バシリキシマブ/TRL/MMF/PSで導入し、インスリン離脱が得られずTRLをCsAに変更してはじめてインスリン離脱が得られた症例を経験している(図12.22を参照)。

移植腎の虚血傷害はCNIの腎毒性に対する感受性を高めることから、米国ではCNIの投与開始を遅らせsCr値が2.5~3.0 mg/dl以下となった時点で開始する施設が多い。しかし免疫学的にはレシビエントリンパ球が移植抗原によって感作される以前