

c. 摘出時・移植時の腎損傷

腎摘出時、腎臓移植時の腎把持、機械的圧迫は腎の浮腫を促進するとされ、毛細血管の狭小化をきたす。

d. 免疫学的傷害(拒絶反応)

血流再開後に移植腎中の樹状細胞は血流を介してレシピエントリンパ組織血流を介してレシピエントリンパ組織(主として脾臓)に到達し、T細胞領域(脾臓ではPALS[動脈周囲リンパ鞘]、リンパ節では傍皮質領域)のT細胞と接触する。樹状細胞膜上のクラスIIおよびクラスI抗原上に提示された同種移植抗原ペプチドを、それぞれCD4⁺(Th0)、CD8⁺が認識し、Th0はIL-12、IFN- γ 存在下でTh1に分化してIL-2を産生し、CD8⁺は活性化cytotoxic T細胞(Tc)に分化する。Th1およびTcはIL-2によりautocrine, paracrineに増殖し、血流を介して移植腎に浸潤して傷害する。内皮傷害が強い場合は血栓形成を引き起こす可能性もあるが、上記の過程には数日以上を要するため、移植後早期の血栓形成へのこれらの免疫学的傷害の関与は少ないと考えられる。

表 12.11 移植腎血栓形成に関与する因子

腎損傷			
虚血傷害：死戦期・保存中	D	P	
腎把持・機械的圧迫		P	Op
再還流傷害：血流再開時	D	P	R
免疫学的傷害	D		R
腎炎・浮腫	D	P	Op
年齢的要因：血管病変	D		
血管吻合			
技術的要因：狭窄・捻転・内膜内反			Op
静脈内血流動態：静脈うっ滞・門脈内逆流			Op R
腎外性圧迫：閉腹時			Op R
血液凝固能亢進			R
血小板凝集能亢進			R
赤血球変形能低下・凝集能亢進：連銭形成			R

D：ドナー側因子，P：摘出・保存に関連した因子，Op：手術操作に関連した因子，R：レシピエント側因子。

e. 腎炎

腎温虚血、冷虚血により虚血性腎炎が惹起され、その結果種々のメディエーターが放出され、凝固系を活性化する。虚血性腎炎自体は移植後2、3日で改善するが、移植直後のクリティカルな時期には移植腎血栓形成の危険因子の1つと考えられる。

f. 年齢的要因(血管病変など)

動脈硬化は血栓形成の危険因子である。特に上腸間膜動脈は動脈硬化をきたしやすく、さらに長期透析例では腸骨動脈の動脈硬化に加えて動脈石灰化をきたしており、注意を要する。

g. 血管吻合(技術的問題)

血管吻合は血栓形成の大きな危険因子である。内膜の接着は最も重要であるが、グラフト側動脈の内膜剥離は動脈血栓形成を惹起する。もともと腎の血流量は少なく、血流再開直後の血流量は上記の理由によりさらに低下している。移植腎の静脈径は血流に比して太いため、移植腎における静脈血流は静脈吻合部付近では緩徐となる。静脈吻合の捻れ、吻合による近位部腸骨静脈の狭小化はさらに移植腎静脈内の血流鬱滞を促進する。総腸骨静脈における静脈圧が上昇した場合は、腸骨静脈末梢側からの静脈血が移植門脈内に逆流し、to-and-flowの血行動態を呈することもあり得る。左腸骨静脈は左総腸骨動脈と第5腰椎により圧迫されているため静脈うっ血をきたしやすく、特に腎移植後腎臓移植の際など左腸骨静脈に静脈吻合を行う際には注意が必要である。

h. 腎外性圧迫(閉腹時)

閉腹時に移植腎が圧迫され、静脈系が圧排、屈曲することがあるため、移植腎の浮腫が高度な場合、移植腎静脈が長すぎる場合、静脈吻合部に若干の捻れがある場合は、特に閉腹時における注意が必要である。

i. 血液凝固能亢進

手術時には一般に凝固能は亢進するが、レシピエント側に凝固能亢進がある場合は特に注意が必要で

ある。内皮傷害による粗面との接触，トロンボモジュリン，プロテインC産生の低下のため，凝固能の亢進は静脈血栓の大きな危険因子となる。またドナー側の凝固能亢進は，死戦期における凝固能亢進と相まって腓毛細血管内に微小血栓をきたしている可能性がある。またドナーにDICが併存する場合は，腓毛細血管内にフィブリン血栓をきたしているため特に注意が必要である。

j. 血小板凝集能亢進

一般に糖尿病患者では血小板凝集能が亢進しており，内皮傷害が高度の場合は血流再開後，内皮への血小板の粘着，凝集が惹起される。PAF産生の亢進，PGI₂産生低下，TXA₂産生亢進はさらに血小板凝集を促進する。特に血流が緩徐である静脈吻合部付近ではこの傾向は強まる。

k. 赤血球連鎖形成

赤血球の直径は7～8μm，毛細血管の内径は3～4μmであり，赤血球の通過には赤血球の変形が不可欠である。赤血球膜の脂質二重層を裏打ちする膜骨格蛋白は，水平方向の網目状分子配列（spectrin, actin, adducin, 4.1蛋白など）と，ankyrin, 4.1蛋白質などのアンカー蛋白を介してこれに連結される膜貫通蛋白（band 3, glycoprotein Cなど）の垂直方向分子配列により構成される（図12.14）^[10,11]。水平方向の分子配列は電子顕微鏡で六角形格子上の

網目状構造として観察され，その伸縮により膜骨格を変形させる（図12.15）。赤血球はこの膜骨格蛋白の伸縮による変形により毛細血管内を通過し得る。赤血球の変形能をEktacytometerを用いたレーザー回折法により検討すると，非腎不全糖尿病および糖尿病透析患者の赤血球の変形能は低下する傾向を示した^[12]。また連続減衰負加圧式ニッケルメッシュフィルトレーションにより赤血球通過能を検討すると，糖尿病透析患者では著明に赤血球の通過能が低下した（図12.16）^[12]。赤血球をフェニルヒドラジンで酸化すると，その変形能，膜安定性はさらに低下すること，脂質二重層および膜骨格蛋白の酸化的修飾は，赤血球の変形能を低下させ，その結果通過能は低下することが判明した^[12]。

赤血球膜の脂質二重層は外層に phosphatidylcholine (PC), sphingomyelin などのコリンリン脂質が，内層に phosphatidylserine (PS), phosphatidylethanolamine (PE) などのアミノリン脂質が局在し，脂質二重層の非対称性が維持されている。PSと結合するFITC標識 Annexin-Vを用いたフローサイトメトリーによりPSの脂質二重層の外層移行を検討すると，糖尿病患者，慢性腎不全患者，健常対象者の順にPSの外層移行は顕著であった^[12]。4.1蛋白のN末端30kDa結合ドメインは脂質二重層内層のPSと結合する。PSの外層移行は4.1蛋白のPSへの結合を阻害することにより，脂質二重層と膜骨格蛋白の相互作用に何らかの変化を生じ，これが赤血球変形能の低下の一因である可能性が示された^[12]。

また赤血球膜は脂質二重層表面に存在する糖蛋白

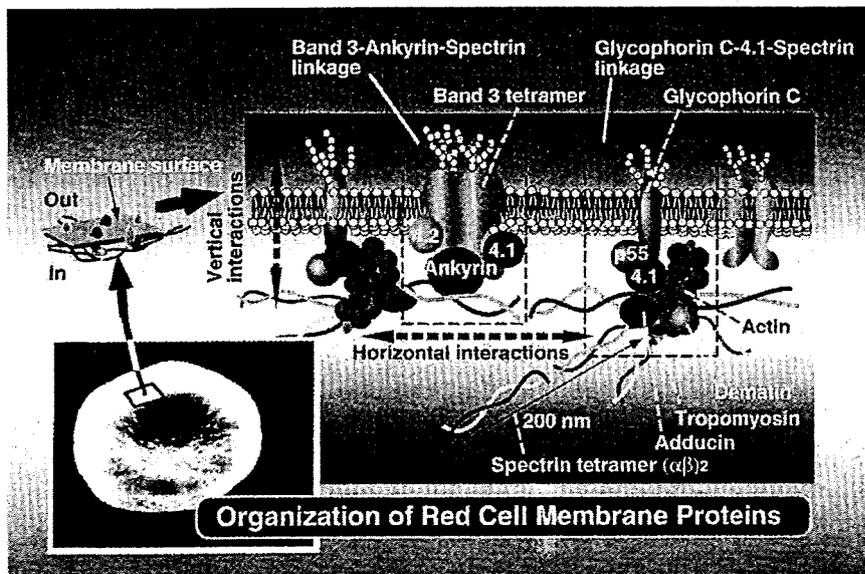


図12.14 赤血球膜の基本構造。

(glycophorin など) 側鎖のシアル酸により陰性に荷電しており (ζ 電位), 赤血球相互また同じく陰性に荷電した内皮と反発し合っている. エンド-β-ガラクトシダーゼ処理により赤血球膜表面の糖鎖を除去すると, 赤血球相互の集合化 (aggregation) が認められた^[12]. また赤血球膜表面の糖鎖に特異的に結合するレクチン処理を行った後に, レーザー回折法を用いて変形能を検討したところ, 赤血球の変形能の低下が認められた^[12].

血小板粘着, 凝集, 放出反応を惹起する. ドナー死戦期の血流障害, DIC はさらに上記を促進する.

上記の過程には ROS, PAF, TXA₂, LT, サイトカイン, 好中球エラスターゼなどのメディエーターが関与する. また内皮傷害による eNOS, PGI₂, トロンボモジュリン, プロテイン C などの産生低下も移植腎血栓形成に関与する重要な因子である (図 12.17).

3.2 移植腎血栓症の発生機序

糖尿病透析患者の赤血球は変形能, 通過能が低下しており, 再還流時の ROS による赤血球膜の脂質過酸化, 膜骨格蛋白の酸化的修飾によりさらに変形能, 通過能は低下する. また陰性荷電の低下は赤血球相互の集合化を促進すると考えられる. これらの結果, 毛細血管内における赤血球の連鎖形成が進行し, 微小循環障害を招来する. 微小循環障害が高度の場合は毛細血管内に微小血栓を形成し, これは次第に中枢側静脈内血栓へと進展する. また微小循環障害による移植腎血流低下は, 門脈吻合部における血液還流の減少を引き起こし, 中枢側腸骨静脈圧が高い場合は末梢側腸骨静脈からの血流が門脈吻合部に逆流をきたし, 門脈吻合部における血栓形成を促進する.

血管透過性の亢進による腺房, 間質の浮腫, 毛細血管の攣縮による内腔狭小化は, 赤血球の通過障害, 集合化を促進し, さらに内皮傷害は, 凝固能の亢進,

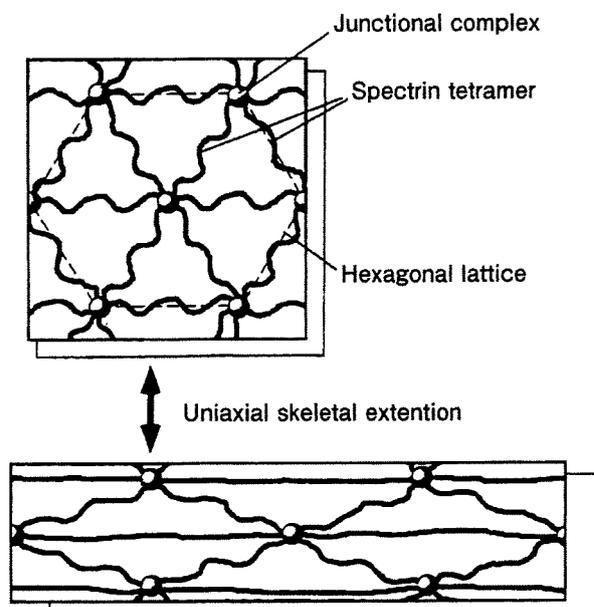


図 12.15 赤血球膜骨格蛋白の伸縮性変形. 赤血球骨格蛋白の六角形格子の伸縮による変形 (表面積は不変).

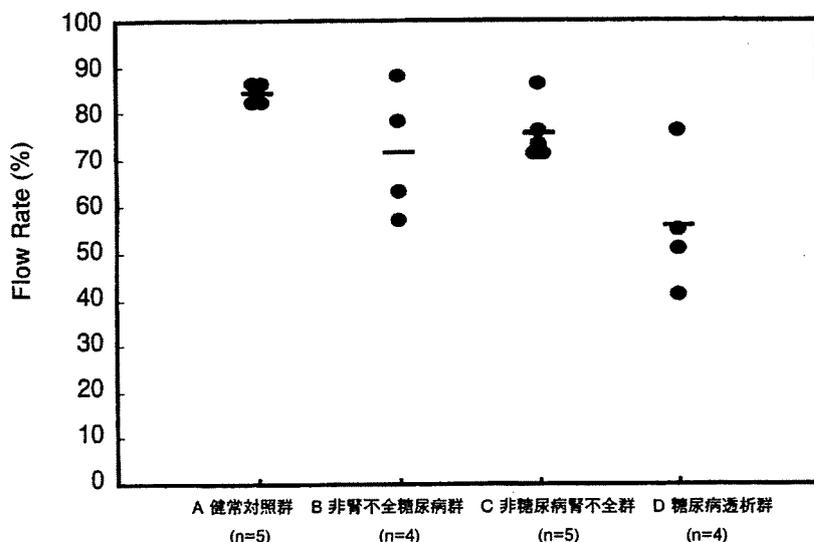


図 12.16 連続減衰負加圧式ニッケルメッシュフィルター法による赤血球通過能. PBS Buffer に対する割合 (-30 mmH₂O).

また静脈吻合部の捻れ、流出側の相対的狭窄、閉腹時の圧迫による門脈の屈曲も移植臓器血栓に関与すると考えられる。

3.3 移植臓器血栓への対策

a. 虚血再灌流傷害

虚血および虚血再灌流傷害による臓器組織浮腫と血管攣縮による毛細血管狭窄化、内皮傷害とそれに続く凝固能亢進、血小板活性化が移植臓器血栓の発生機序に関与すると考えられるが、臓器の虚血限界については明確なデータは得られていない。UW液の導入により移植後血栓症の発生率は減少したとされるが、UW液導入後においても5~7%前後に及ぶとされている。蘇生後脳症、死戦期における一過性心停止、持続性低血圧、大量の昇圧剤投与例においては、移植後血栓症の発生に十分に注意する必要がある。

b. 臓器組織浮腫

虚血、保存、虚血再還流に加えて、臓器摘出時における臓器の把持、圧迫、牽引などによる操作で浮腫が生じるとされている。臓器摘出時には可及的に愛護的な操作が要求される。保存中の浮腫については、UW液による灌流、保存により軽減し得るとされている。

c. 手術操作

吻合時に内膜を接合させることは当然のこととし

て、吻合部の狭窄、捻れ、流出側血管の狭窄、血管の屈曲などに注意する必要がある。また吻合時の移植臓器の把持、圧迫、牽引も血流再開後の浮腫の原因となることから、吻合操作においては細心の注意が必要である。さらに閉腹による移植臓器の圧迫、血管の屈曲にも注意を要する。

d. 抗血栓療法

移植後の抗血栓療法としては、ヘパリン、プロテアーゼインヒビターなどによる抗凝固療法、抗血小板薬、PGE₂、アンチトロンビンIII(AT-III)、循環改善薬などが用いられる。ヘパリンが最も頻用されるが、過量投与は出血の原因となるため凝固能のモニタリングが必要である。ヘパリンの静脈内投与は血小板凝集能の亢進をもたらすことがあるため、抗血小板薬の併用が望ましい。また抗ヘパリン抗体が存在する場合は、血小板・抗ヘパリン抗体・血小板第4因子三量体の形成による血小板凝集、血小板減少症をきたすことがあるので注意を要する。メシル酸ガベキサート(FOY)、メシル酸ナファモスタット(FUT)などのプロテアーゼインヒビターは抗凝固作用自体はそれほど強力ではないが、虚血性臓器炎の予防にも有効と考えられる。

移植臓器血栓症の予防のための抗血小板薬としては、効果発現が早い、半減期が短い、強力かつ調節性に優れていることが条件であろう。また静脈内投与も可能であることが望ましいが、これらすべての条件を備えている抗血小板薬は現存しない。PGE₂は血小板凝

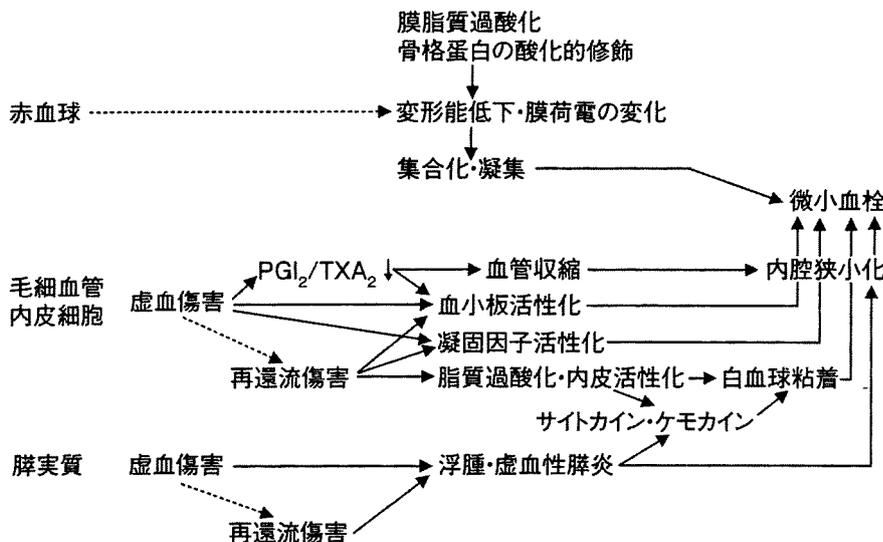


図 12.17 移植臓器微小血管内血栓形成の機序。

集抑制作用に加えて血管拡張作用，免疫抑制作用を有するが，血小板凝集抑制作用自体はそれほど強力ではない。ヘスパンダーなどの循環改善薬は，腎毒性，出血傾向の増大などのため注意を要する。

表 12.12 に移植膵血栓症予防のための抗血栓療法の一例を示す。

4 薬剤性インスリン合成・分泌障害

4.1 カルシニューリン阻害剤によるインスリン合成障害

カルシニューリン阻害剤 (calcineurin inhibitor, CNI) は膵β細胞に機能的，形態学的障害をきたし，臨床臓器移植においても耐糖能障害を引き起こすとされている。ラット腹腔内にシクロスポリン (CsA) 25 mg/kg を3週間，あるいは経口的に CsA 50 mg/kg を4週間投与すると，IV-GTTにおいてインスリン基礎分泌および追加分泌は著明に低下する (図 12.18) ^[13,14]。また光学顕微鏡で膵島内に高度の空胞変性が認められ，抗インスリン抗体を用いた peroxylase-antiperoxylase (PAP) 法によるインスリン染色で，膵島内におけるインスリン陽性細胞はほぼ消失する (図 12.19) ^[13,14]。電子顕微鏡による観察では膵β細胞内の小胞体が拡張し，次第に囊胞状に拡大し，最終的には細胞質全域を占める空胞形成に至り，インスリン顆粒，ミトコンドリアはほぼ消失するに至る (図 12.20) ^[13,14]。これに対してグルカゴン陽性細胞はその分布においても，

細胞内小器官においても変化は認められない ^[14]。

臨床腎移植においても，CsA 投与例で8%，タクロリムス (TRL) 投与例で16%に移植後糖尿病 (PTDM) の発症が認められる。これらはCsA, TRLが膵島β細胞に機能的異常をもたらすことを示している。この機能異常がインスリン生合成を阻害することによるのか，あるいはインスリン分泌を抑制することによるのかについては，今後さらに検討が必要であるが，ラットへのCsA投与実験では膵組織内インスリン含有量が著明に減少すること，インスリン顆粒がほぼ消失するなど，インスリン生合成が阻害される可能性を示唆している。

TRLの細胞内結合蛋白であるFKBP12.6は膵β細胞小胞体のリアノジン型Ca²⁺チャネルに結合しており，ブドウ糖刺激下でCD38 (ADP-ribosylcyclase) により膵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Ca²⁺チャネルから遊離し，Ca²⁺チャ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) ^[15]。以上よりCsAおよびTRLは膵β細胞内におけるインスリン生合成を阻害し，TRLはさらにインスリン分泌を抑制すると推定される。

4.2 臨床膵臓移植における移植膵機能障害

脳死膵臓移植においてもインスリン治療からの離

表 12.12 膵臓移植における抗血栓療法

	術前	術中～術後1週	2週～4週
FOY またはメシル酸 ナファモスタット		30～40 mg/kg div	
PGE ₁		3～5 mg/kg div (ACT 150～180秒)	
ATIII (ATIII < 50%の場合)		30 U/kg div (ATIII ≥ 70%)	
ヘパリン シロスタゾール	100mg po	6000U/24hrs div 術後 200mg/2 × po	→→→→→

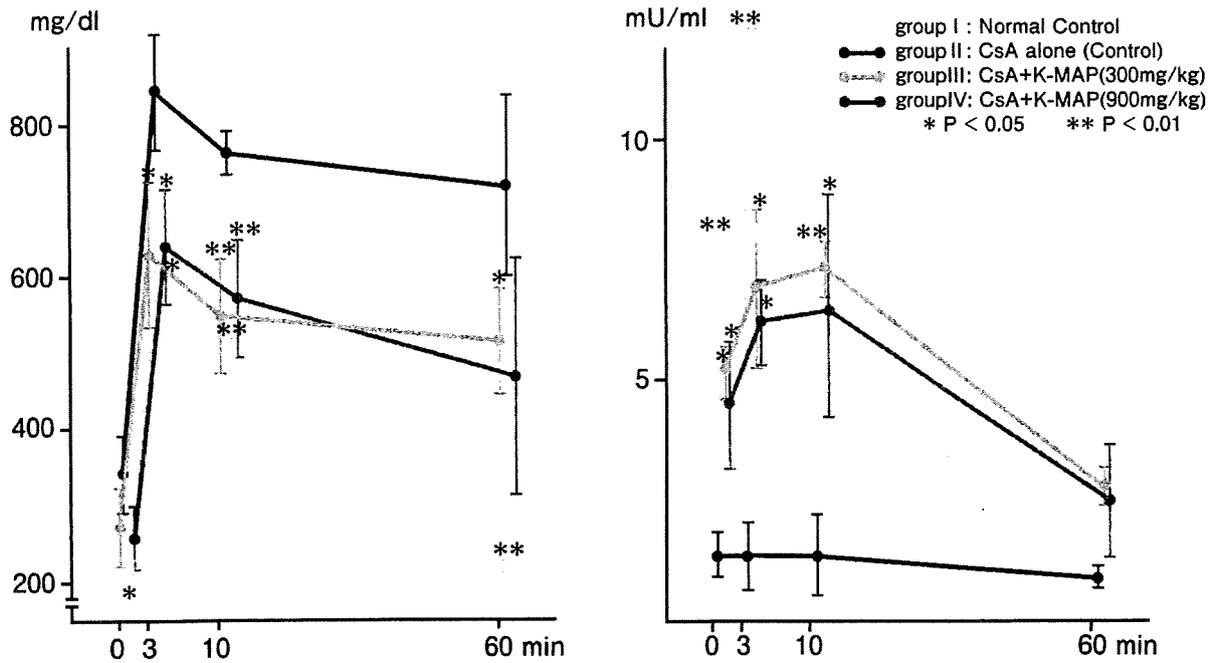


図 12.18 左：血漿グルコース濃度 (IV-GTT)，右：血漿インスリン濃度 (IV-GTT)。

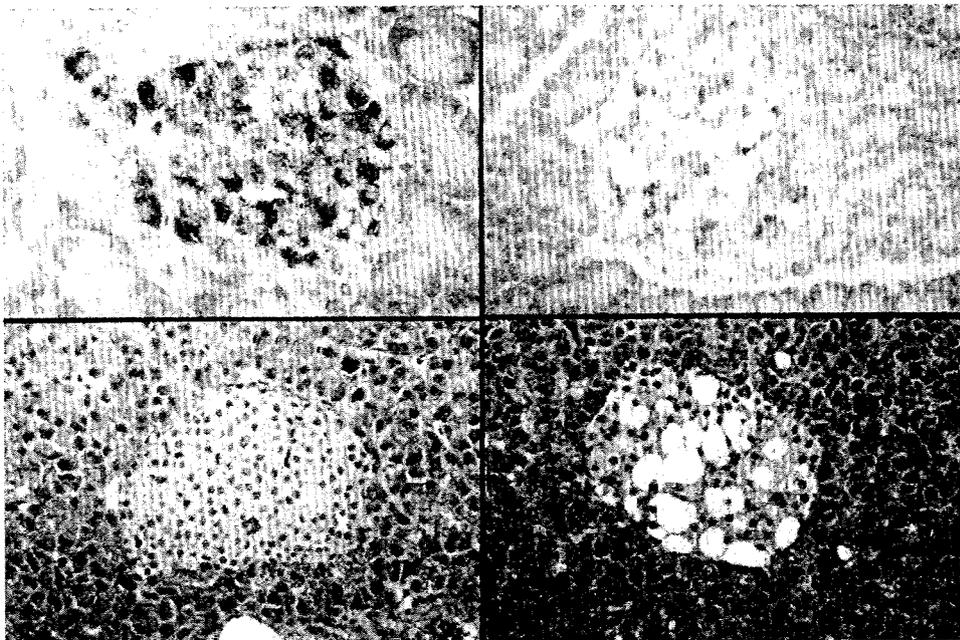


図 12.19 CsAによる膵島内空胞化とインスリン顆粒の消失(光学顕微鏡). 上段:PAP法によるインスリン染色, 下段:HE染色(×400), 右:CsA投与群, 左:CsA+K-MAP投与群. カラー口絵参照.

脱が遅延する症例が認められる. 図 12.22 に我々が経験したインスリン治療からの離脱が遅延した症例(33歳, 男性)の経過を示す. TRL, ミコフェノール酸モフェテル(MMF), メチルプレドニゾロン

(MP)で導入し, 移植後8日目にいったんインスリン治療から離脱したが10日目より少量のインスリン治療を再開し, 移植後15日に移植腎生検により拒絶反応と診断し, ステロイドパルス療法を行い

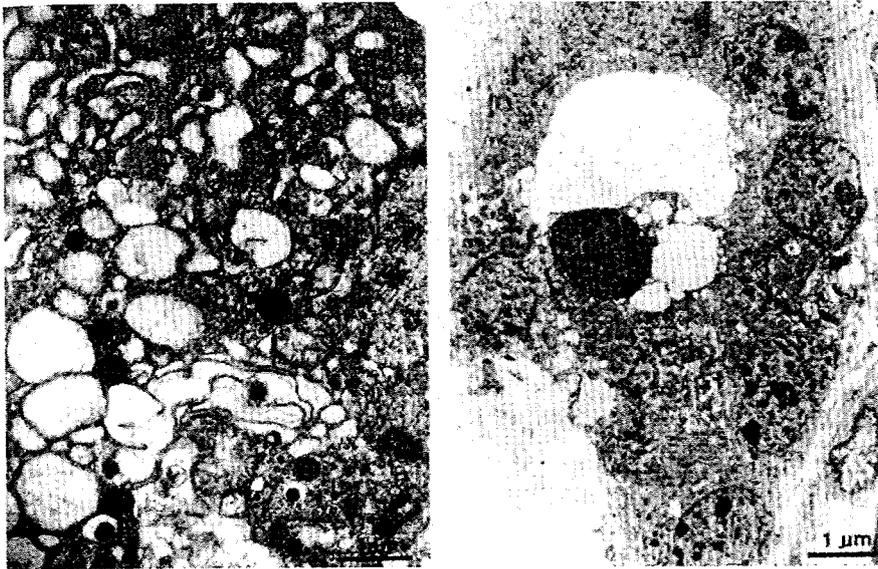


図 12.20 CsA による膵島内空胞化とインスリン顆粒の消失 (電子顕微鏡). 左:小胞体の拡張, インスリン顆粒の減少, ミトコンドリアの減少, 右:細胞質の囊胞化とインスリン顆粒の消失.

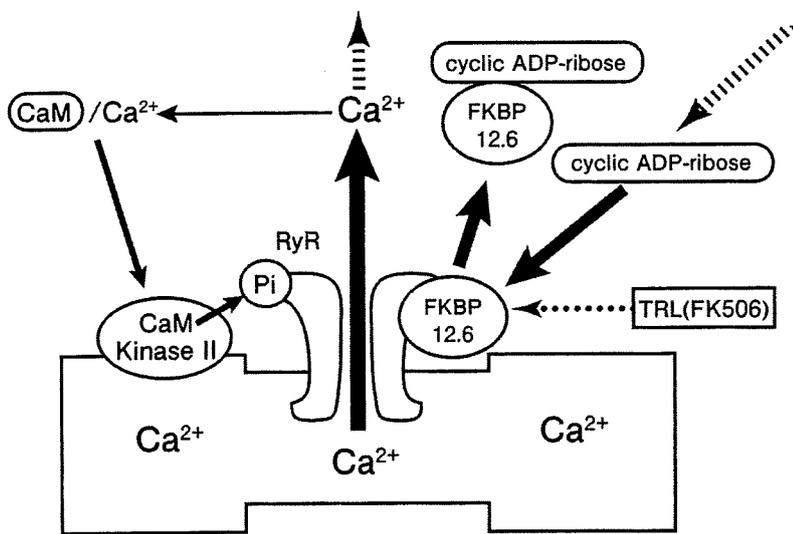


図 12.21 膵β細胞小胞体のリアンジン型 Ca^{2+} チャンネルと FKBP12.6. ブドウ糖濃度が上昇すると cyclic ADP-ribose が合成されて FKBP12.6 と結合し, FKBP12.6 が遊離して Ca^{2+} チャンネルが開き, 細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇とともにインスリンが分泌される. TRL が投与されるとβ細胞内で FKBP12.6 と結合し, Ca^{2+} チャンネルが開かなくなるため, 細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇せず, インスリン分泌が抑制される. 文献 [15] より引用.

インスリン投与量が増加した. この間 TRL 投与量は 5 ~ 10 mg/日であり, その血中濃度は 10 ~ 20 ng/ml (トラフレベル) であった. その後 TRL 投与量は 4 ~ 7 mg/日, 血中濃度は 5 ~ 10 ng/ml で推移したが, インスリン離脱は得られず, 移植後 56 日目に移植腎生検を行い再度ステロイドパルス療法を施行した. TRL を CsA (300 ~ 400 mg/日, 120 ~ 220 ng/ml) に変更し, CsA を減量した (250 mg/日, 90 ~ 130 ng/ml) ところ, 移植後 78 日目にインスリン離脱し, 移植後 6 年を経過した現在 HbA_{1c} は 5.2% 前後で推移している.

また腎移植後膵臓移植を実施した症例 (37 歳, 男性) においては, バシリキシマブ, TRL, MMF, MP で導入し, 術後経過はきわめて良好であったが

少量のインスリン投与を必要とした. その後 TRL を漸減する過程でインスリン離脱となったが, 離脱までに 120 日を要した. さらに他の腎移植後膵臓移植を実施した症例 (40 歳, 男性) においても, バシリキシマブ, TRL, MMF, MP で導入して術後少量のインスリン投与を必要とし, TRL を漸減する過程で移植後 60 日後インスリンを離脱し得た.

インスリン離脱の時期については移植膵の viability, 移植後の拒絶反応, 移植膵血流, 併用するステロイド投与量なども関与していると考えられる. 筆者らが 1990 年から 1994 年までに実施した心停止ドナーからの膵腎複合移植 (抗リンパ球抗体 CsA, アザチオプリン, MP で導入) においては, 11 例中 7 例が血流再開後 1 ~ 4 時間でインスリン離脱が得られ, 他は 3 日 ~ 18 日

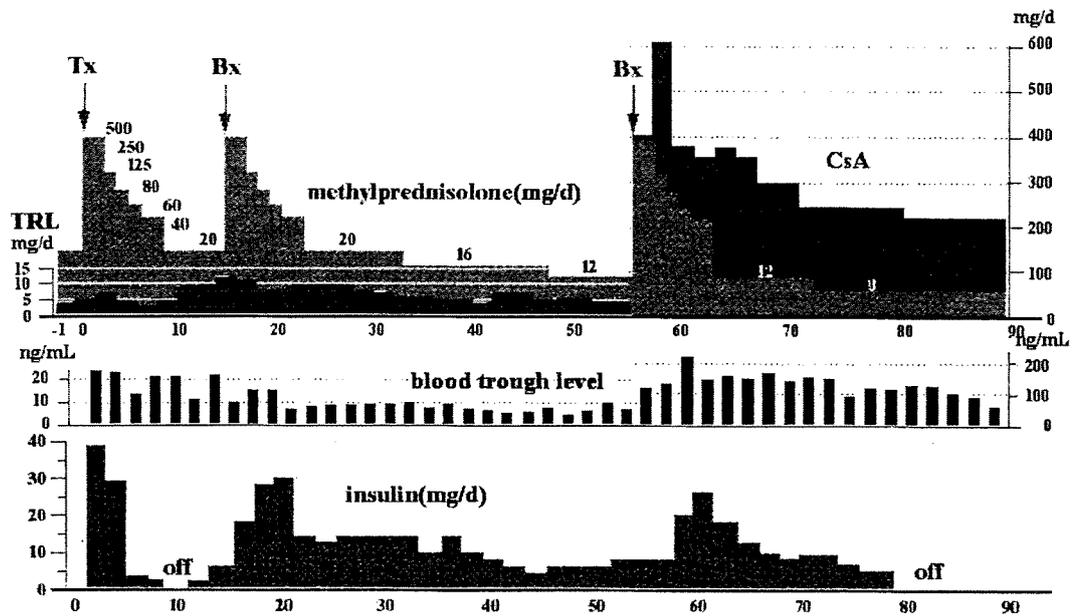


図 12.22 脾腎同時移植後の経過図。

を要しているのに対し、脳死ドナーからの移植では6例中3例がインスリン離脱までに長期間を要していること、さらに必ずしもCNIの血中濃度によらないことなどから、個人の感受性が要因の1つと考えられる。感受性を規定する因子としてはシトクロムP450 3A4 (レシピエント側因子)、膵β細胞内シクロフィリン、FKBP、P糖蛋白 (以上ドナー側因子) などが想定されるが、後述するようにCNIの血中濃度より膵組織内濃度が影響していることから、P糖蛋白をコードするMDRI遺伝子の多型性が関与していると推定される。

4.3 CNIによる膵β細胞機能障害に対する対策

前項で述べたラットの実験において*p*-aminobenzoic acid-*N*-D-mannoside salt (K-MAP) を併用すると、膵β細胞の機能的・形態学的障害を防止し得る。CsAの腹腔内あるいは経口投与にK-MAPの300 mg/kg/日、900 mg/kg/日の経口投与を併用すると、機能的にも形態学的にも上述したCsAによる障害が軽減ないし防止可能である (図12.18, 12.19)^[13,14]。またK-MAPの併用により、CsAによる急性 (腎血流量の低下、糸球体濾過値の低下、尿細管空胞化) および慢性腎毒性 (CsA-associated arteriolopathy) も防止し得る^[16,17]。

K-MAPは内因性のPGI₂産生を増加させ、TXA₂

産生を抑制するが、K-MAP投与による膵組織内のTXB₂、PGE₂、6-keto-PGF_{1α}含有量については一貫した結果は得られていない。興味深いことにK-MAPの併用によってもCsA血中濃度に有意差は認められないが、膵組織中のCsA濃度はK-MAP併用により用量依存性に減少する (図12.23)^[14]。腎組織中のCsA濃度についても同様の結果が得られており、この事実は、K-MAP投与による膵β細胞機能障害の抑止効果の機序が、膵、腎の組織内濃度の低下による可能性を示唆しており、今後K-MAPのP糖蛋白に対する効果を検討する必要がある。

CsAの免疫抑制効果はリンパ球内のカルシニューリン活性と相関していることから、一般にCNIの免疫抑制効果はリンパ球内のCNI濃度、したがって血中CNI濃度に相関すると考えられる。CsAを投与したラット各臓器、組織中のCsA分布を検討すると、膵、脂肪組織で組織中CsA濃度は最も高く、次いで脳下垂体、小腸、肝、腎、脾で高い^[14]。K-MAP投与により膵、脂肪組織、小腸、肝、腎、脾における組織中CsA濃度は減少するが、特に膵組織中CsA濃度の低下は顕著である^[14]。このことはK-MAP投与によりCsAの組織分布に変化が起こり、免疫抑制効果を保持したまま膵毒性を軽減し得ることを示唆している。このように薬剤の作用機序に直接影響することなく、その組織分布を変化させることにより、本来の薬効を減ずることなく副作用

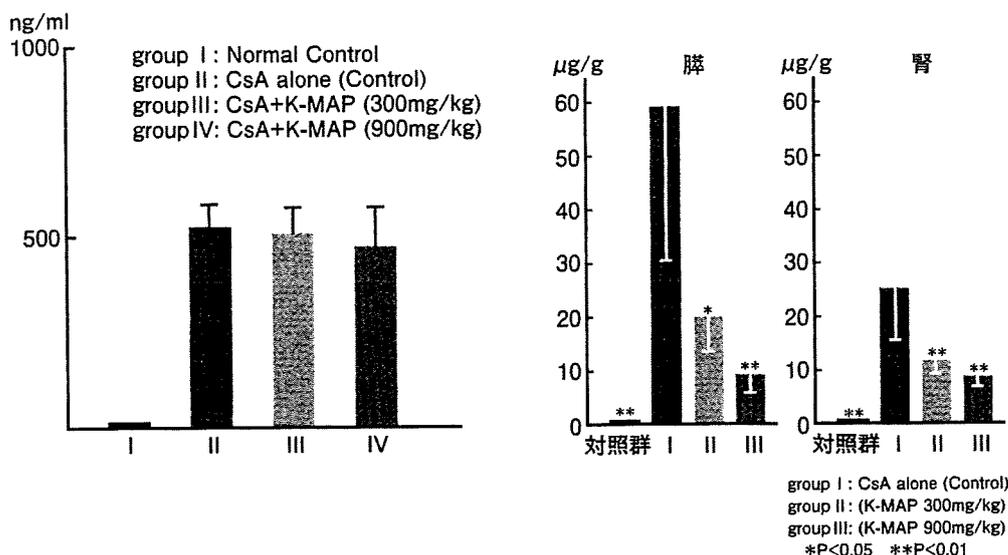


図 12.23 CsA 投与ラットにおける CsA の血中、および膵、腎組織内濃度。K-MAP 投与により血中 CsA 濃度は変化しないが、膵および腎組織内濃度は有意に低下する。

用を軽減し得る可能性が示され、今後 CNI の副作用を克服する方法の 1 つとして検討される必要がある。上記にかぎらず今後 CNI の副作用、特に膵 β 細胞毒性、腎毒性への対策についてさらに検討される必要がある。

将来的な展望として、*MDR1* 遺伝子などの多型性により CNI の種類を選んだり、投与量を変更したりすることも可能となると予想される。また Jak3 阻害剤などの分子標的治療薬が免疫抑制剤の分野でも次々と開発されつつあるが、これらの膵臓移植への導入により、low-dose CNI, CNI-off, さらに CNI-free のレジメが実現することが期待される。

5 移植腎臓炎

5.1 虚血性膵炎

膵臓移植後直後に血清アミラーゼ、リパーゼは上昇し、これらは移植後 2～3 日で正常化する (図 12.24) [7]。おそらくは温虚血・冷阻血傷害、虚血再灌流傷害によるものと推定される。虚血が許容範囲内であれば一過性の急性膵炎にとどまるが、虚血傷害が高度である場合は、移植膵血栓形成の促進因子となり得る。筆者らは、虚血性膵炎の治療と抗凝固療法を兼ねて、移植後 1 週間、FOY 40 mg/kg/日 の持続静脈内投与を行っている。

5.2 逆流性膵炎

膀胱ドレナージ法 (bladder drainage) の場合、特に糖尿病神経障害による神経因性膀胱を呈する症例では、膵液・尿の移植膵管内逆流から逆流性膵炎を起こすことがある。再燃を繰り返す膵炎は、長期的には慢性膵炎に進展して膵外分泌組織の線維化、膵島の血流障害をきたし、膵島機能の低下、さらには廃絶をきたすことから、enteric diversion を考慮するなどの対策が必要である。また腎移植後膵臓移植で、排尿障害がある場合は腸管ドレナージ法 (enteric drainage) が望ましい。

5.3 薬剤性膵炎

ステロイド、アザチオプリンなどの免疫抑制剤、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、エタクリン酸などの利尿剤、ペンタミジン、リファンピシン、イソニアジド、サリチル酸などは膵炎の起因薬剤として、古くから知られている [18]。

5.4 ウイルス性膵炎

ムンプスウイルス、コクサッキー B ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、サイトメガロウイルス (CMV)、肝炎ウイルスなどが膵炎を起こすことが報告されている。特に膵臓移植後においては

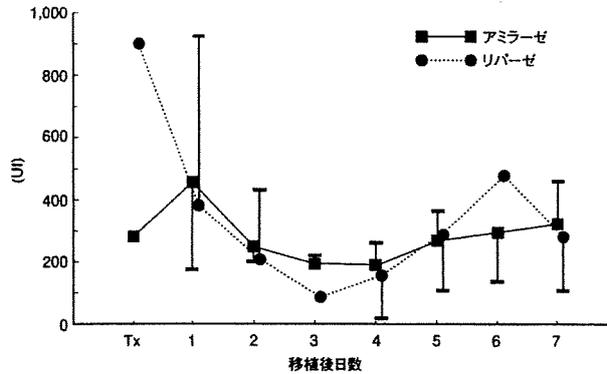


図 12.24 膵臓移植後における血清アミラーゼ, リパーゼ濃度の推移

CMV 抗原血症を示すことが多く, 注意を要する. 肝炎ウイルスのうち B 型肝炎ウイルスは膵組織と親和性を示すとされている.

5.5 腎機能低下時における膵炎診断上の注意点

腎機能低下時には排泄障害のため, 血清中のアミラーゼ, リパーゼ, トリプシン, pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI), ホスホリパーゼ A₂ は上昇し, クレアチニンクリアランスと逆相関するとされている. 膵腎複合移植においては単腎であるため糸球体濾過値は低下しており, 上記の膵炎マーカーは上昇する傾向があるので, 膵炎診断に際しては注意が必要である. アミラーゼクリアランスをクレアチニンクリアランスで除した ACCR (amylase creatinine clearance ratio), 肝排泄性のエラスターゼ 1 の測定は, 腎機能低下時の膵炎診断に有用である [19].

6 おわりに

膵臓移植後における移植膵の虚血再灌流傷害, 膵血管内血栓症, 薬剤性膵島機能障害, 膵炎などの非免疫学的傷害について概説した. 新しい免疫抑制剤の導入より, 拒絶反応による移植膵機能廃絶の頻度が減少した今日, これらの移植膵の非免疫学的傷害に対する対策の重要性がますます高くなると言えよう.

(寺岡 慧)

参考文献

- Binder PS, Heiskell CA, Bergan JJ, et al (1970) Pancreatic function after normothermic ischemia. I. In vivo ischemia. *Am J Surg* 120: 687-692
- Florack G, Sutherland DER, Najarian JS, et al (1984) Function of segmental pancreas grafts subjected to warm ischemia prior to hypothermic preservation. *Transplant Proc* 16: 111-114
- 伊豆蔵正明 (1988) 膵部分移植に関する基礎的研究. 移植膵の内分泌機能よりみた常温下虚血の影響. *大阪大学医学雑誌* 40:39-57
- 田名場善明, 里見進, 森昌造, 他 (1989) 温阻血膵の耐糖能および膵組織像の計量形態学的検討. *移植* 25:465-475
- 林武利 (1996) 31P-NMR spectroscopy を用いた膵の温阻血障害に関する実験的研究. *東女医大誌* 66:11-19
- Kawai T, Teraoka S, Takahashi K, et al (1991) The changes in prostaglandins after segmental pancreatic transplantation. *Transplant Proc* 23: 1645-1647
- Teraoka S, Babazono T, Fuchinoue S, et al (1995) Donor criteria and technical aspects of procurement in combined pancreas and kidney transplantation from non-heart-beating cadavers. *Transplant Proc* 27: 3097-3100
- Lawrence MB, Springer TA (1991) Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: distinction from and prerequisite for adhesion through integrins. *Cell* 65: 859-873
- Beckman JS (1996) The physiological and pathological chemistry of nitric oxide. [In] *Nitric Oxide. principles and Actions.* (edited by Lancaster J Jr, Academic Press, ppl-82
- 高桑雄一, 稲葉睦 (1998) 赤血球膜骨格. 三輪史朗監, 藤井寿一, 高桑雄一編 赤血球, 医学書院, 東京, 81-92
- 濱崎直孝, 大久保研之 (1998) 赤血球膜貫通蛋白質. 三輪史朗監, 藤井寿一, 高桑雄一編 赤血球, 医学書院, 東京, 93-113
- 寺岡慧, 高桑雄一, 岩本安彦, 他 (2005) 虚血膵における虚血再灌流傷害の機序の解明とその防止法および viability 評価法の開発に関する研究. 平成 12~14 年度科学研究費補助金 [基盤研究 (B)(2)] 研究成果報告書
- Teraoka S, Kawai T, Babazono T, et al (1989) Modulation of prostaglandin metabolism by K-MAP and prevention of toxic effect of cyclosporine on pancreatic islet cells. *Diabetes* 38 (Suppl 1), 120-125
- Teraoka S, Babazono T, Ota K, et al (1989) Cyclosporine-associated toxicity in pancreatic islet cells and its prevention by K-MAP in cyclosporine-treated animals. *Transplant Proc* : 21: 2774-2779
- Okamoto H (1999) The CD38-cyclic ADP-ribose signaling system in insulin secretion. *Mol Cell Biochem* 193: 115-118
- Teraoka S, Takahashi K, Ota K, et al (1989) Improvement in renal blood flow and kidney function by modulation of prostaglandin metabolism in cyclosporine-treated animals. *Transplant Proc* 21: 937-940
- Teraoka S, Yamaguchi Y, Ikuzawa M, et al (1990) Prevention of cyclosporine-associated arteriopathy by p-aminobenzoic acid-N-D-monoside sodium salt (K-MAP) in spontaneous hypertensive rats. *Transplant Proc* 22: 1717-1719
- 佐竹克介 (1993) 薬剤性膵炎. 膵臓病学 (竹内正編), 南江堂, 東京, 332-338
- 大槻真, 三浦良史 (1993) 膵疾患の診断. 竹内正編 1-生化学的診断. 膵臓病学, 南江堂, 東京, 195-214

13章 膵臓移植における免疫抑制法

1 はじめに

膵臓移植の術後管理において最も重要でしかも成績に影響する要因は免疫抑制法であろう。本項でははじめに膵臓移植に用いられる免疫抑制薬について概説し、膵臓移植における免疫抑制法の変遷を俯瞰し、最後に各代表的施設の免疫抑制法を紹介する。

2 免疫抑制薬

2.1. カルシニューリン阻害剤 (calcineurin inhibitors, CNI)

移植された膵臓に対する免疫反応は、同種移植抗

原の提示とその認識により開始される。移植膵内に存在するドナーの未熟抗原提示細胞 (APC) は、血流を介してレシピエントリンパ組織(主として脾臓)に到達し、T細胞領域(脾臓ではPALS [動脈周囲リンパ鞘], リンパ節では傍皮質領域)のT細胞と接触する。APCは炎症性サイトカインによって成熟し、ドナー class II および class I 抗原上に同種移植抗原ペプチド(alloAg)を提示する。CD4⁺ (Th0) は class II/alloAg を、CD8⁺ は class I/alloAg をそれぞれ認識し (direct recognition) (図 13.1), Th0 は IL-12, IFN- γ 存在下で Th1 に分化して IL-2 を産生し、CD8⁺ は活性化 cytotoxicity T細胞 (Tc) に分化する。産生された IL-2 は autocrine, paracrine に Th1 および Tc をさらに増殖させる (clonal expansion) (図 13.1).

T細胞活性化のもう1つの経路は、遊離した同種抗

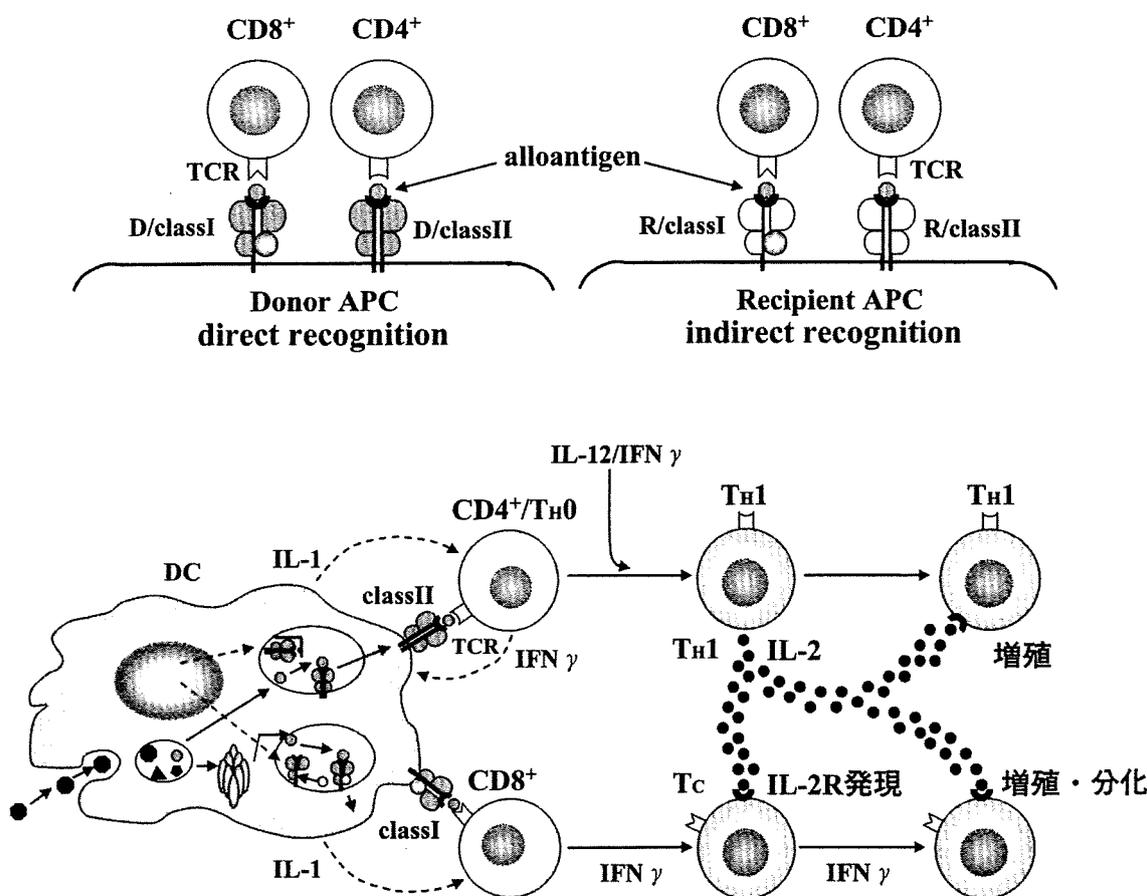


図 13.1 抗原認識とT細胞活性化. 左上: direct recognition, 右上: indirect recognition, 下: T細胞活性化.

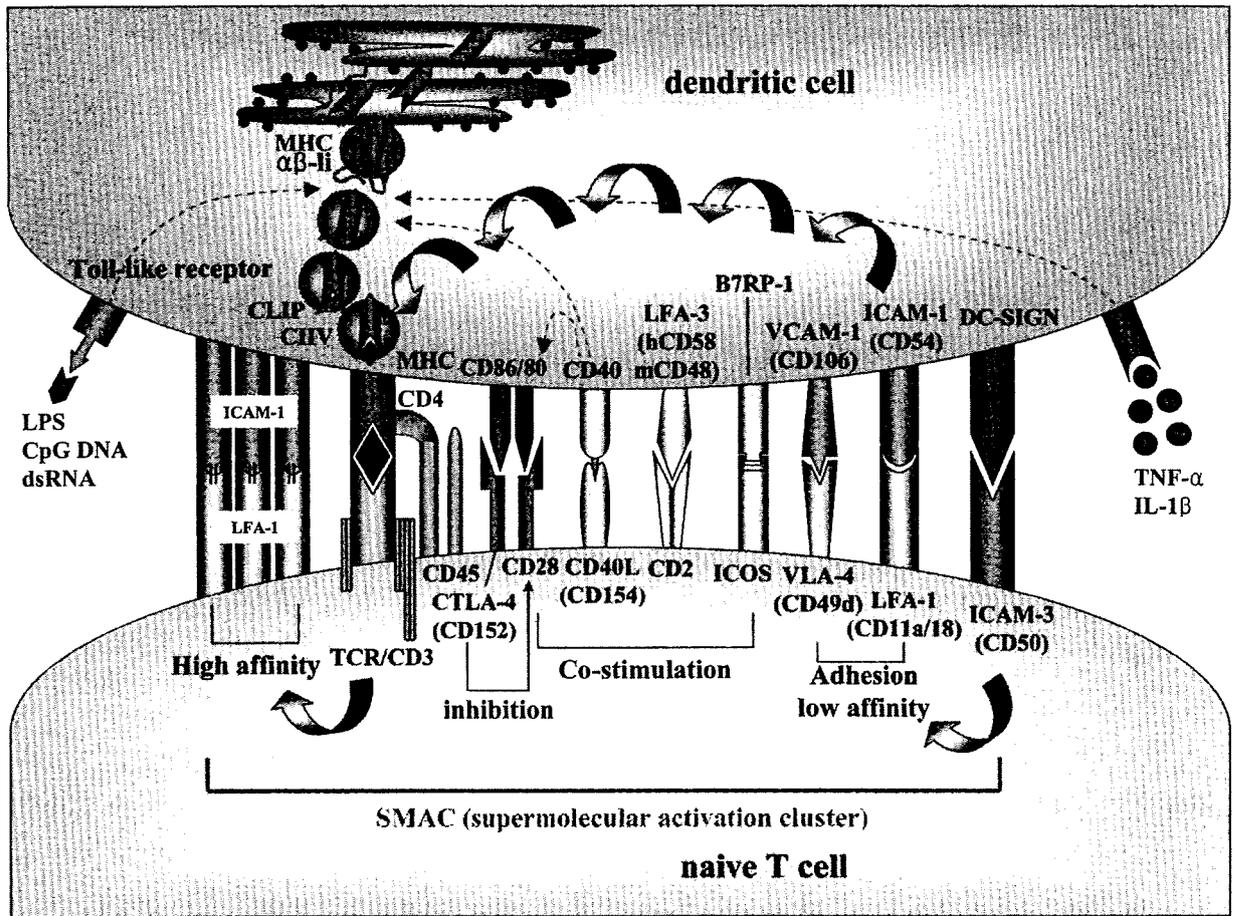


図 13.2 免疫シナプスの形成と抗原認識。

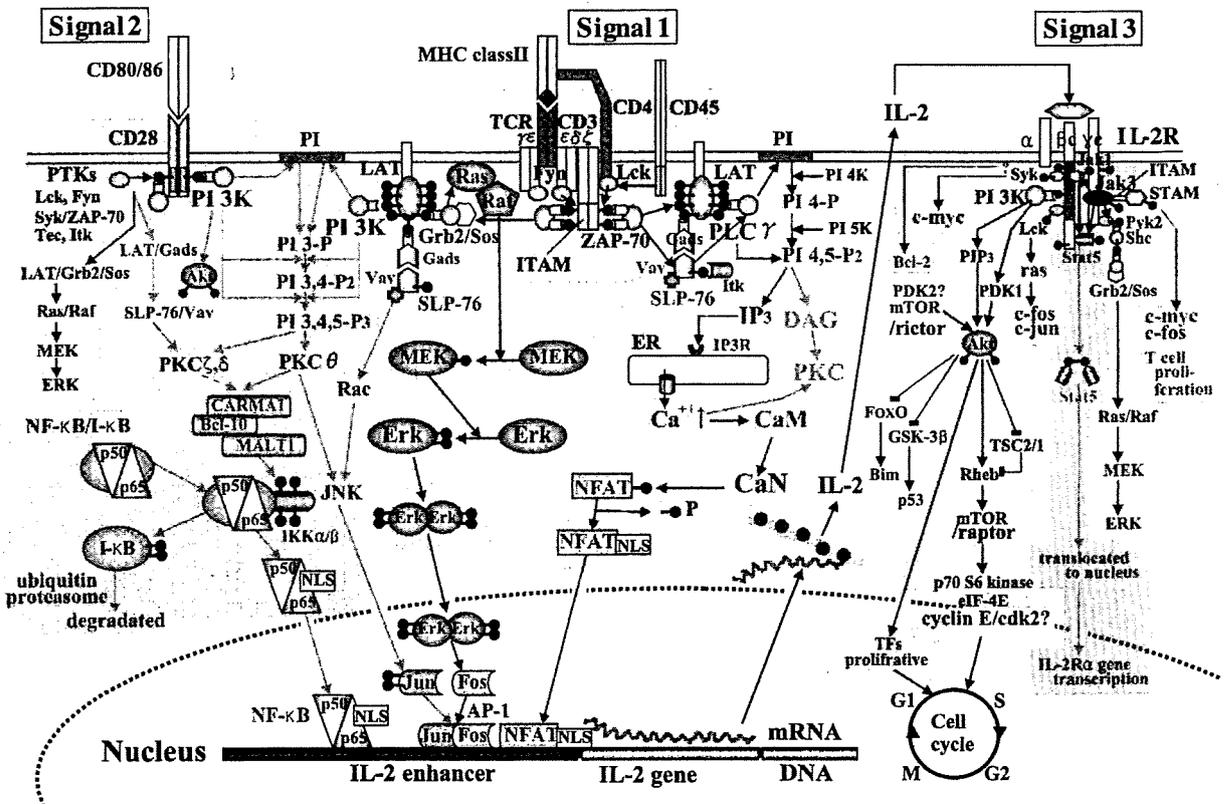


図 13.3 T細胞活性化シグナルと細胞内シグナル伝達。

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

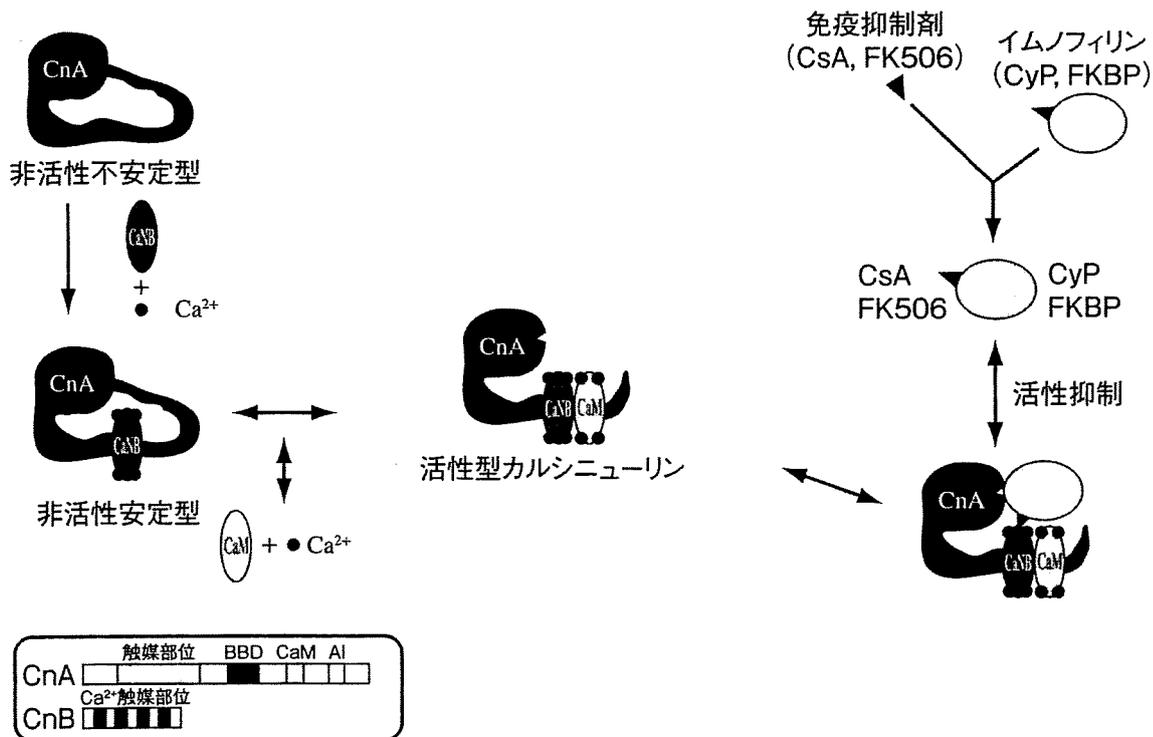


図 13.4 カルシニューリン A, B の構造とその活性化ならびに制御。(下重美紀, 芝崎太: カルシニューリン/イムノフィリン情報伝達系を介する細胞死制御. 医学のあゆみ 193:931-936, 2000 より引用)

CaNA/CaNb/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 (extracellular 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/CaNb/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/CaNb/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/CaNb/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/CaNb/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

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 P450 (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)、巢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、膵臓移植後に

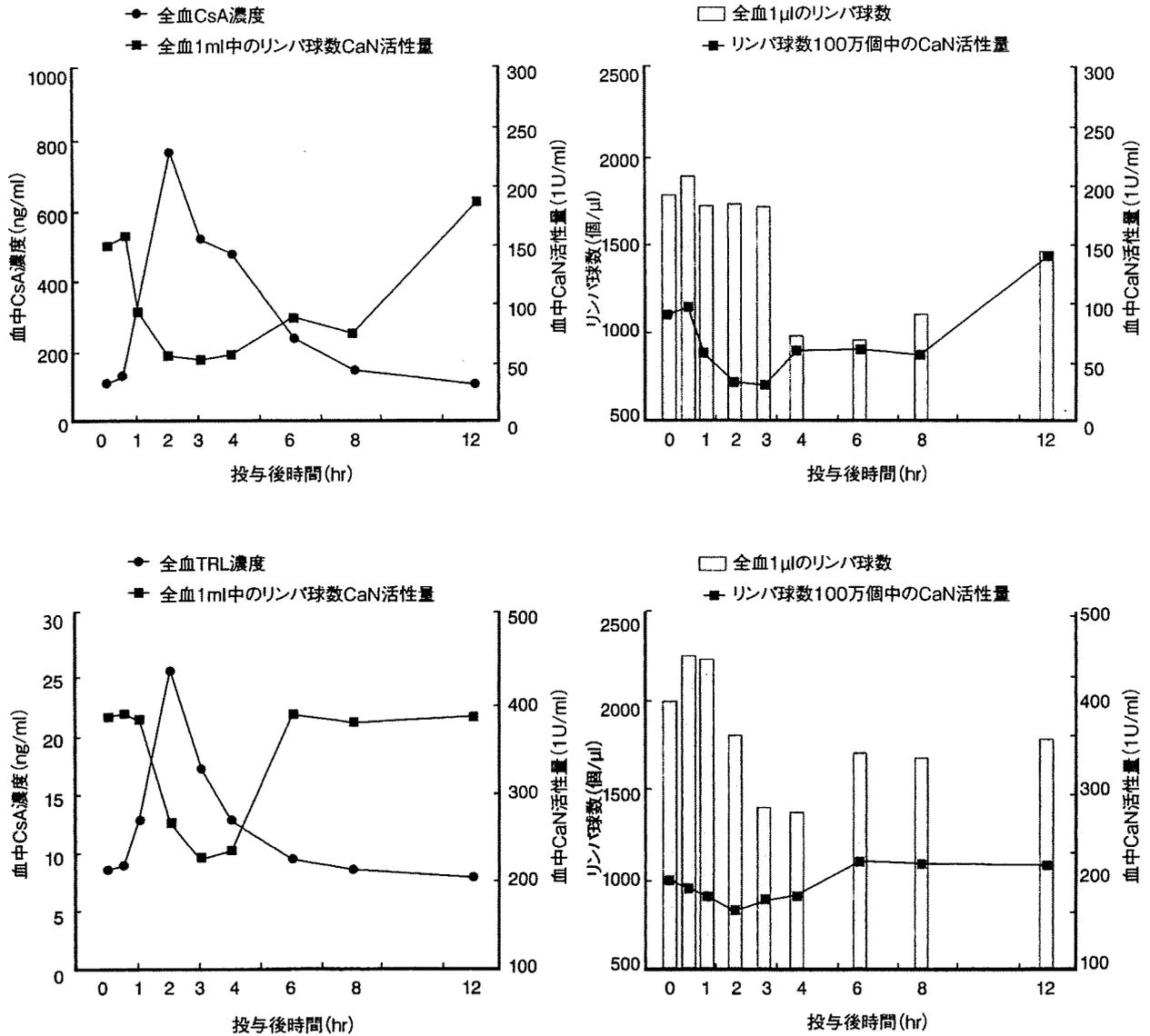


図 13.5 腎移植症例の薬物動態と CaN 活性量との関係。(上) CsA 投与群、(下) TRL 投与群。

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、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/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TRL/FKBP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

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際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)。光顕では、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)。

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

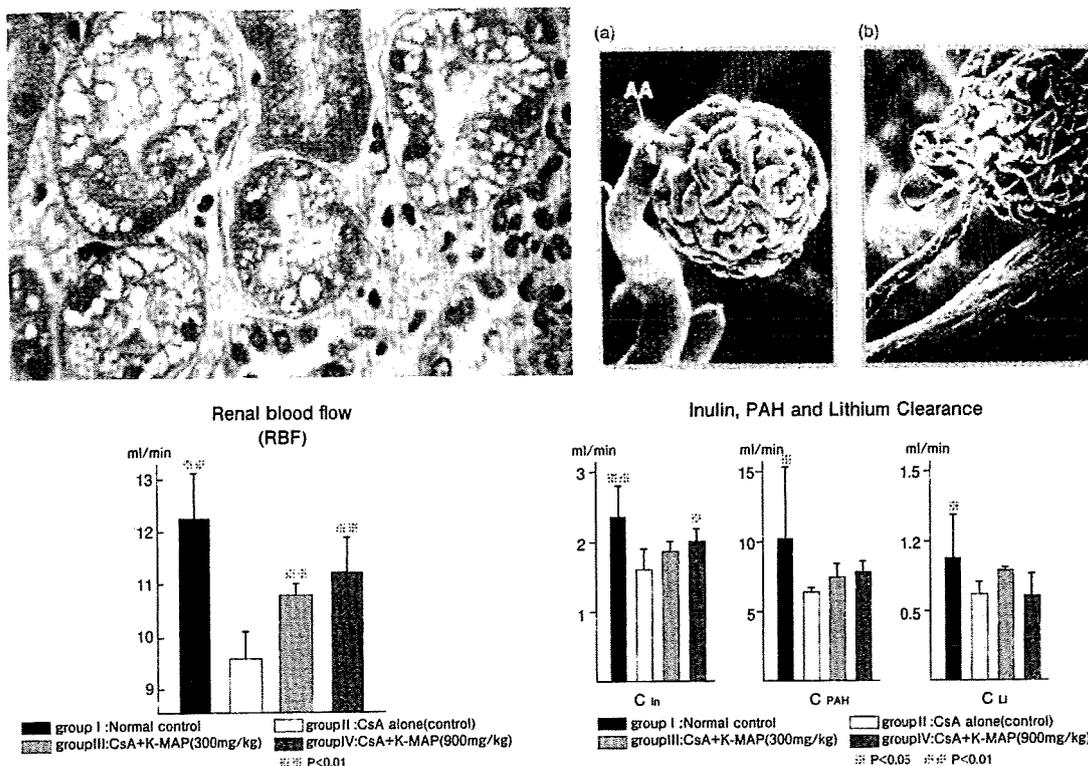


図 13.6 CNIによる急性腎毒性。左上: isometric vacuolization, カラー口絵参照。右上: 糸球体輸入動脈のれん縮 (English J, at al: Cyclosporine-induced acute renal dysfunction in the rat. Evidence of arteriolar vaso constriction with preservation of tubular function. Trarrs plautation 44:135-141, 1987より引用)。左下: 腎血流量 (RBF) の減少と K-MAP による改善。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。

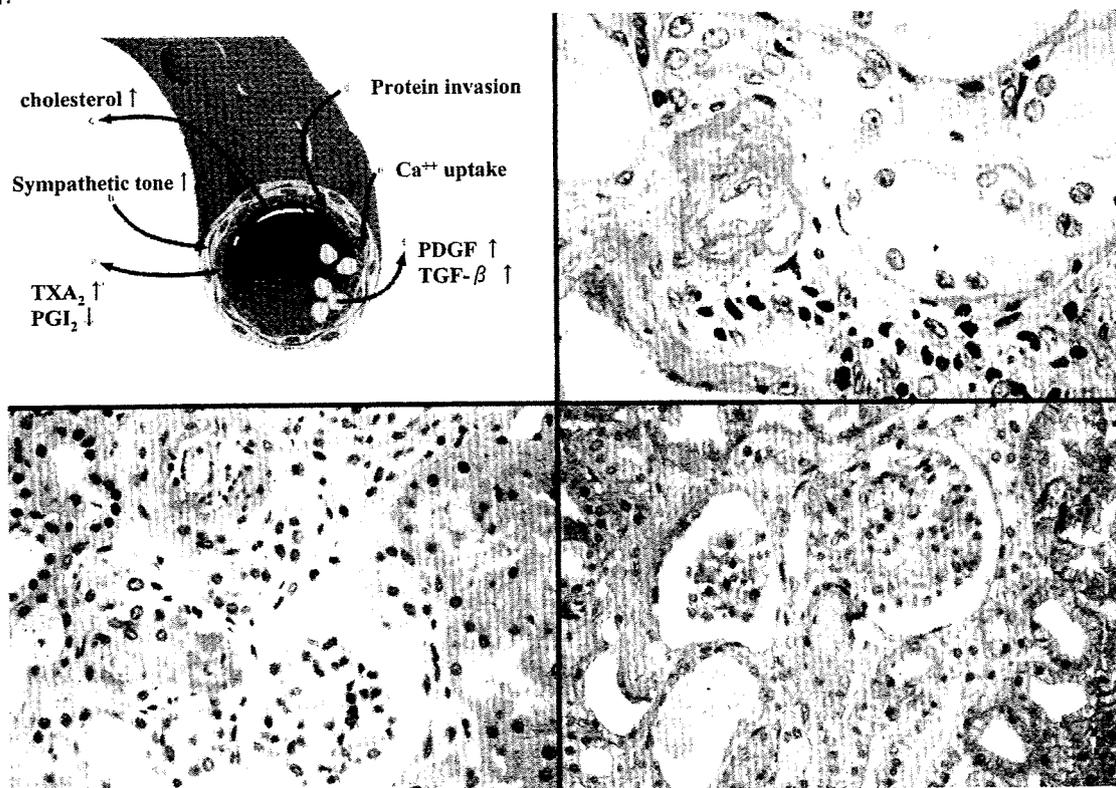


図 13.7 CNIによる慢性腎毒性。左上: 細動脈病変の発生機序 (Kahan BD, Ponticelli C: Immunosuppressive drugs: clinical and toxic effects. In: Kahan BD, Ponticelli C eds, Principles and Practice of Renal Transplantation, Martin Dunitz, pp349-414, 2000より引用)。右上: 細動脈病変。左下: 細動脈病変と糸球体病変。右下: 細動脈病変 (輸入動脈) と糸球体病変 (巣状糸球体硬化症)。 カラー口絵参照。

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-

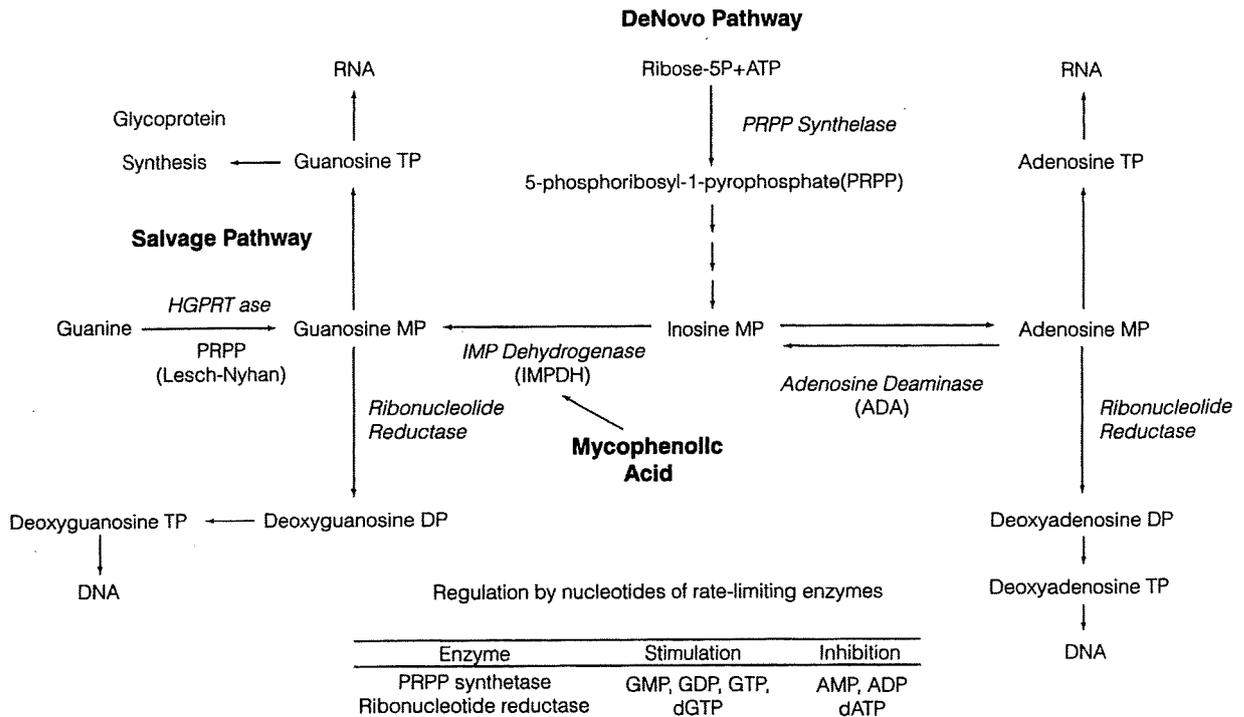


図13.8 プリン合成とIMPデヒドロゲナーゼならびにミコフェノール酸による阻害。