

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) およびデ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) を経てデアノシンーリン酸 (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製剤のみであり、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、内膜炎の増殖・肥厚を抑制するとされている。

b. 投与法

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、移植腎機能発現遷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はプリン拮抗剤である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変化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 $3000/\text{mm}^3$ 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、瘰癧などがあげられる。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を中心に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ロ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ロンが用いられる。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 (tetra-trico-peptide 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. 投与方法

GC の投与方法については、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 の投与方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 投与方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ンで 2.5 時間、メチルプレドニゾンで 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、膵炎、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-

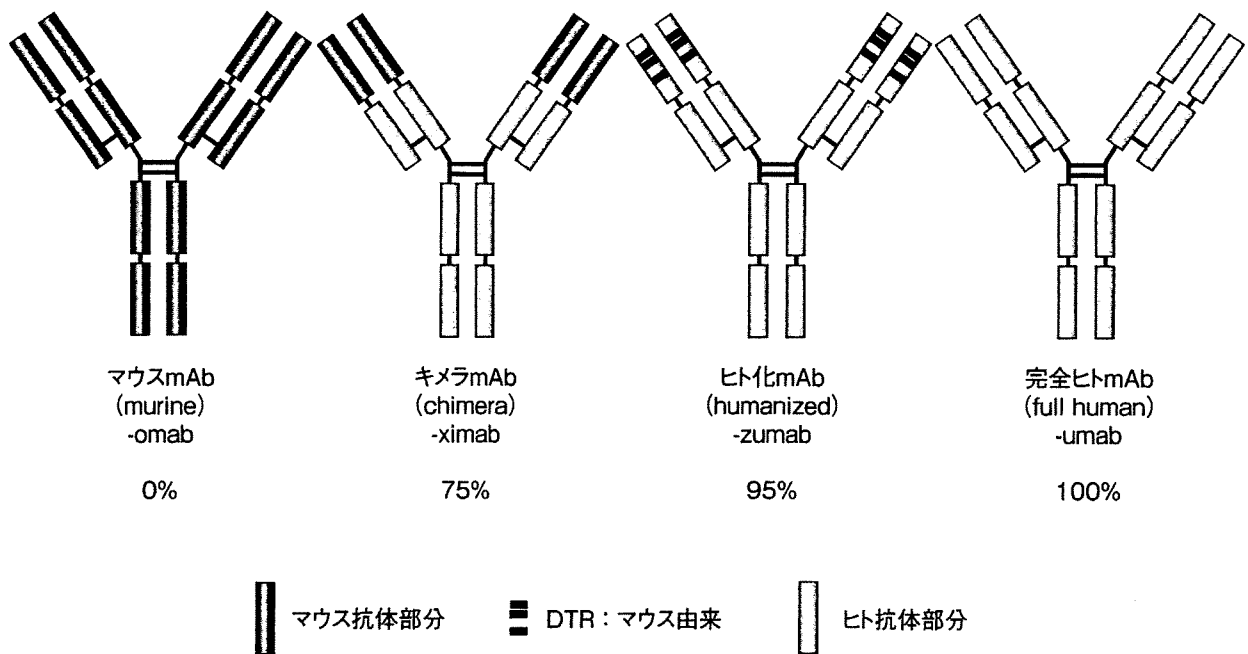


図 13.9 マウス抗体、キメラ抗体およびヒト化抗体。

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, 数ヵ月で正常化する.

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^[10]は9例の腎移植後拒絶反応を併発した患者にCampath-3 (8 mgを8日間、あるいは初回24 mg以後8 mg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(100 pg/ml以上、うち3例は1000 pg/ml以上)が、3例にIFN-γの上昇(1 IU/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0.15 μg/kg～0.015 mg/kg投与し、0.0015 mg/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0.0015 mg/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1 mg/l回投与後、および10 mg 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との併用で臓器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^[23] 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 (C_0 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 ら^[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 臓器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, 移植臓の生着率は改善し, 移植数も増加した. 1980 年代中期以前の臓器移植の成績は, 患者生存率 40 ~ 78% (1966 ~ 77; 40%, 1978 ~ 82; 72%, 1983 ~ 86; 78%), 移植臓生着率 3 ~ 41% (1966 ~ 77; 3%, 1978 ~ 82; 21%, 1983 ~ 86; 41%) であったが^[27], CsA

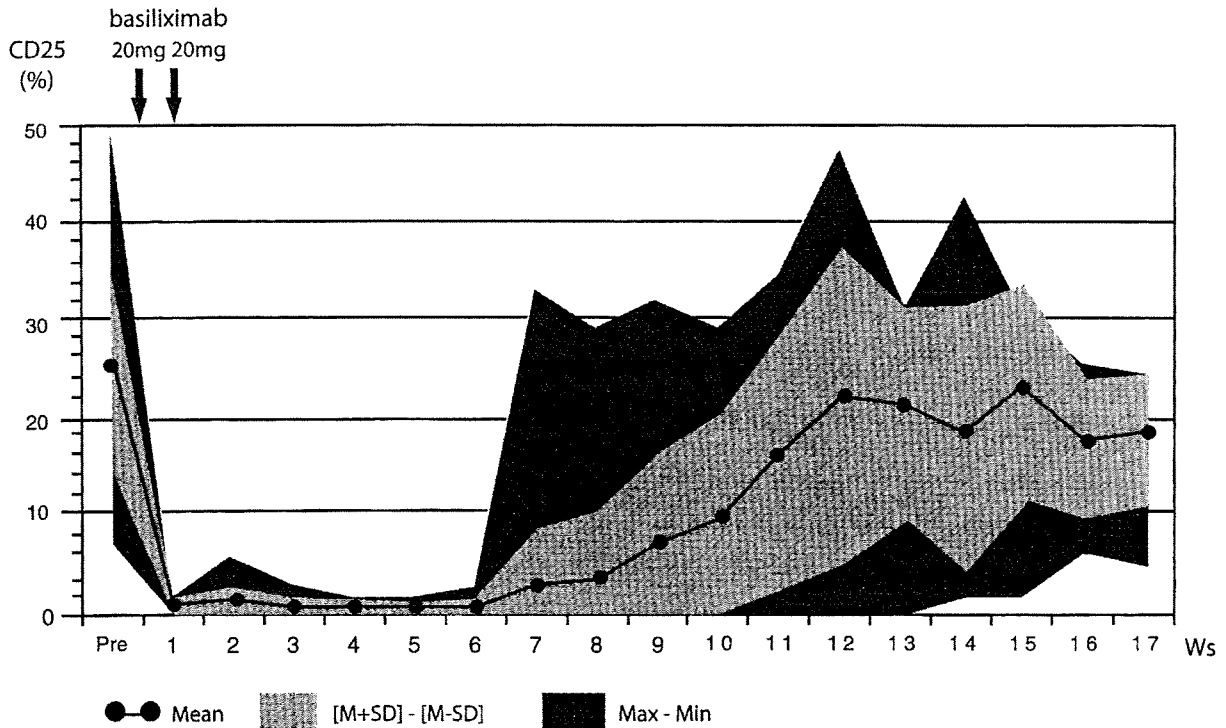


図 13.10 抗 CD25 単抗体投与患者の末梢血における CD25 発現率。

の導入によりそれぞれ 96～98%，73～78%へと飛躍的に改善し，臓器移植は 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，移植臓器における拒絶反応発生率は著しく減少した。これによって移植臓器生着率は 87% 以上へとさらに改善した。

近年 SRL，alemtuzumab などが臓器移植に導入され，臓器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。臓器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] は臓器移植 (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 CD25R α mAb 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-2R α mAb (Bas > Dac) /TRL/MMF，Thymoglobulin/TRL/SRL，IL-2R α mAb (Bas > > Dac) /CsA/MMF が多く，その他 Thymoglobulin/CsA/SRL，IL-2R α mAb (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 of 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である。欧米では抗体療法としてThymoglobulin (1.5 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)。頻回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

に、CNIを投与すべきであろう。わが国における献腎移植はその大部分が心停止下での提供であり、高度の温阻血傷害を免れないが、バシリキシマブ/CNI投与群で1年生着率92%、バシリキシマブ/CNI/MMF投与群では1年生着率95%という良好な成績が得られており、CNIの早期導入の重要性を示唆するものと考えられる。

4.2. 導入期抗体療法

臓器移植における抗体療法の必要性、どの抗体を用いるかについては結論は得られていないが、IPTR^[33]の統計によれば、SPKでは抗体使用の有無は移植臓器の生着率にあまり影響は及ぼさないが、PAK、PTAでは非併用群で生着率が低下する傾向にある。特にPTAで腸管ドレナージを用いた場合は、生着率は著明に低下している(表13.7, 13.8)。ベースになるレジメン別では各レジメンともPAK、PTAで非併用群で生着率は低下している(表13.9)。導入期に併用する抗体製剤の種類については、SPKおよびPTAでは抗CD25単抗体の生着率が最も高いが、PAKではT-cell-depleting抗体の方が生着率が優れている(表13.10)。

TRL/MMF/CSをベースとしたレジメンを用いた導入期抗体療法の有無による多施設共同試験では、患者1年生存率は抗体併用群(daclizumab, バシリキシマブ, OKT3, ATGAM, Thymoglobulin)で96.6%、非併用群で94.3%、移植臓器1年生着率はそれぞれ83.9%、85.1%と差は認められなかったが、拒絶反応の1年累積発生率はそれぞれ13.1%、23.0%であり、移植臓器における拒絶反応の重症度は非併用群でより重症であったとされている^[34]。またTRL/MMFをベースとしたdaclizumab2回投与、5回投与と非併用群との3群間での多施設比較試験では、患者6ヵ月生存率がそれぞれ97%、97%、96%、移植臓器6ヵ月生着率がそれぞれ86%、88%、84%、移植臓器6ヵ月生着率がそれぞれ92%、97%、96%と3群間で差は認められなかったが、移植臓器における拒絶反応発生率(6ヵ月累積)はそれぞれ4%(生検で確認された拒絶反応3%)、4%(同1%)、9%(同9%)、移植臓器ではそれぞれ21%(同17%)、12%(同12%)、36%(同28%)非併用群で高かったとされている^[35]。

以上より現時点では導入期抗体療法の有無は患者生存率、移植臓器および腎生着率にはあまり影響を及

ぼさないが、拒絶反応の発生率は抗体併用群で減少すると考えられる。臓器移植においては拒絶反応を早期に診断する非侵襲的、特異的診断法が確立されていないこと、相対的に生検の実施が困難であることから抗体療法による拒絶反応の発生率の減少という事実は重要である。

また抗体製剤の種類については、Thymoglobulin使用群で最も拒絶反応発生率が少ない傾向にあるが、cytokine-release syndrome, CMV抗原血症, 白血球減少症, 血小板減少症など副作用の点ではT-cell-non-depleting抗体である抗CD25mAbが相対的に使用しやすい。T-cell-depleting抗体の中ではThymoglobulinはcytokine-release syndromeの発生率、重症度とも相対的に低く、白血球減少症, 血小板減少症の頻度も少ない。さらに拒絶反応発生率も低く、米国においては抗体療法としてThymoglobulin(1.5 mg/kg div × 7日間)が頻用されるが、拒絶反応の治療、あるいは再移植の際のために備えておき、導入時には抗CD25単抗体などの他の抗体を用いるという考え方もある。さらに最近ではalemtuzumab,あるいはCD52陰性細胞を枯渇させることを目的としてalemtuzumabにThymoglobulinの単回投与を併用する方法も試みられている。

4.3. 拒絶反応に対する免疫抑制療法

一般に移植臓器の拒絶反応は移植臓器のそれと比較してCSに反応しにくいとされ、移植臓器の拒絶反応にはT-cell-depleting抗体が使用されることが多い。T-cell-depleting抗体は異種抗体であるため、導入期の抗体療法として使用された場合は、他種の抗体製剤を用いる必要がある。ただし再投与によりT cellの減少が得られる場合は、再投与でも有効とされている。またT-cell-depleting抗体の投与によりcytokine-release syndrome, CMV抗原血症/感染症, ポリオーマウイルス感染症, PTLDなどの副作用/合併症に注意する必要がある。ThymoglobulinはT-cell-depleting抗体のなかでは比較的cytokine-release syndromeが少ないとされ、また拒絶反応に対する治療効果も強力であるため、移植臓器の拒絶反応に対しては用いられることが多い。再使用の場合は抗ウサギ抗体の存在のため、T cell数が減少しないこともあるため、末梢血リンパ球/T cell数の減少を確認する必要がある。

移植臓器の拒絶反応については早期、かつ非侵襲

表 13.6 免疫抑制療法とその成績. 文献[31]を改変.

	導入期		時期	症例数	術式	患者	移植腎	移植脾	拒絶反応
	抗体療法	維持期 レジメン				1年 生存率	1年 生着率	1年 生着率	発生率
Sollinger ^[37]	MALG	CsA/AZ/PS	1986-88	30	SvD-BD	96.6	93.3	83.3	89
Sutherland ^[38]	MALG	CsA/AZ/PS	1987-89	39	SvD-BD	95	80	75	85
Wadstrom ^[38]	ATG, rabbit	CsA/AZ/PS	1991-94	22	SvD-BD	90	90	81	1.95*
	None	CsA/AZ/PS	1991-94	28	SvD-BD	100	76	84	2.32*
Cantarovich ^[40]	PATG, rabbit	CsA/AZ/PS	1992-96	25	SvD-DO	96	95	75	36
	None	CsA/AZ/PS		25	SvD-DO	100	90	70	76
Lefrancois ^[41]	PATG, rabbit	CsA/AZ/PS	1992	15	SvD-DO	100	93	73	0.9*
	OKT3	CsA/AZ/PS		15	SvD-DO	80	80	60	1.94*
Sollinger ^[42]	MALG	CsA/AZ/PS	1985-88	42	SvD-BD	91	88	83	86
	OKT3	CsA/AZ/PS	1988-90	58	SvD-BD	95	91	88	93
Fasola ^[43]	MALG	CsA/AZ/PS	1986-94	50	SvD-BD	92	85	83	74
	ATGAM	CsA/AZ/PS	1986-94	20	SvD-BD	94	94	89	39
Stratta ^[44]	ATGAM	CsA/AZ/PS	1993-94	13/22	SvD-BD	95	69	64	77
	OKT3	CsA/AZ/PS	1993-94	14/22	SvD-BD	82	79	55	50
Cantarovich ^[45]	ATG, rabbit	CsA/AZ/PS	1989-92	20	SvD-DO	90	85	75	30
	33B3.1	CsA/AZ/PS	1989-92	20	SvD-DO	95	90	55	65
Odorico ^[46]	OKT3	CsA/AZ/PS	1990-94	249	SvD-BD (90%)	97	86	85	75
	ATGAM	CsA/MMF/PS	1995-97	109	SvD-ED (57%)	99	95	95	31
Bruce ^[47]	ATGAM	CsA/MMF/PS	1996-99	20	PvD-ED	90	80	80	45
	ATGAM	Tac/MMF/PS		31	PvD-ED	97	94	97	26
Corry ^[48]	None	Tac/AZ or MMF/PS	1994-97	104	SvD-ED	98	95	83	64
Reddy ^[49]	None	Tac/MMF/PS	1996-98	30	PvD-ED/ SvD-BD	93	93	90	30
Schulz ^[50]	ATG, rabbit ‡	Tac/MMF/PS	1995-97	25	SvD-BD/ ED	100	100	96	20
Bruce ^[51]	daclizumb	Tac/MMF/PS		71	PvD-ED	97‡	96‡	93‡	35‡
Kaufman ^[52]	ATGAM	Tac/MMF/PS	1995-99	50	SvD-BD	98	94	94	18‡
	daclizumb	Tac/MMF/PS		33	SvD-ED	93.3	93.3	89.4	6.1‡
	None	Tac/MMF/PS		17	SvD-ED	100	100	94.1	23.5‡
Stratta ^[53]	None	Tac/MMF/PS	1996-98	28	PvD-ED	86	82	82	21
Cantarovich ^[54]	ATG, rabbit	CsA/MMF		28	SvD-DO/ BD	96.4	96.4	75	7
Kaufman ^{§[55]}	IL-2Rab/ OKT3/ATG	Tac/MMF/PS	1998-99	87	S/PvD-E/ BD	96.6	96.6	83.9	13.1
	None	Tac/MMF/PS		87	S/PvD-E/ BD	94.3	92	85.1	31.2
Kaufman ^[56]	ATGAM/ IL-2Rab	Tac/MMF/PS	1995-99	86	SvD-E/BD	96.5	93	91.9	19.8
	ATG, rabbit	Tac/MMF	2000-01	20	SvD-ED	100	100	100	5
	ATG, rabbit	Tac/SRL	2000-01	20	SvD-ED	100	100	100	0

PvD : portal venous drainage, SvD : systemic venous drainage, BD : 膀胱ドレナージ, DO : duct occlusion, ED : 腸管ドレナージ,

MALG : Minnesota anti-lymphoblast globulin, ATG : anti-thymocyte globulin, OKT3 : muromonab CD3,

ATGAM : equine anti-thymocyte globulin, 33B3.1 : anti-IL-2 receptor monoclonal antibody,

CsA : シクロスポリン, Tac : タクロリムス, AZ : アザチオプリン, MMF : ミコフェノール酸モフェチル, PS : プレドニゾロン, SRL : シロリムス

*Mean number of rejections/recipient, ‡ single-shot(6mg/kg), †6 months results, §multicenter trial

表 13.7 各術式における併用抗体製剤と移植後 1 年生着率(米国臓器移植症例, 1997~2001)^[33]

	Both	TcDAb	TcNDAb	None
SPK	82	84	86	83
BD	77	86	87	86
ED	85	82	86	81
PAK	82	85	81	80
BD	82	94	84	85
ED		70	81	76
PTA	90	86	81	77
BD	89	82	100	88
ED	100	87	83 ‡	60 ‡

TcDAb : Tcell-depleting antibody, TcNDAb : Tcell-non-depleting antibody

‡ 6 ヶ月生着率

表 13.9 各レジメンにおける抗体併用の有無別の 1 年生着率(米国臓器移植症例, 1996-2000)^[33]

	Ab used	None
SPK	Tac/MMF	84
	CsA/MMF	88
PAK	Tac/MMF	86
	CsA/MMF	76
PTA	Tac/MMF	77
	CsA/MMF	—

表 13.10 各抗体製剤別の 1 年生着率(米国臓器移植症例, 1996-2000)^[33]

	IL-2RAb	OKT3	ATG/ALG	None
SPK	89	85	85	82
PAK	68	76	78	77
PTA	85	80	68	75

CD25mAb : anti-IL-2 receptor monoclonal antibody, ATG : anti-thymocyte globulin, ALG : anti-lymphocyte globulin

表 13.8 臓器移植における導入期抗体投与有無による移植生着率(TRL/MMF 投与例, IPTR, 1995~2001)^[33]

	ATG/OKT3 & IL-2RAb	ATG/OKT3	IL-2RAb	None
	Survival (N)	Survival (N)	Survival (N)	Survival (N)
SPK	85 (194)	83 (699)	87 (1044)	85 (689)
PAK(BD)	82 (98)	97 (47)	84 (21)	86 (40)
PAK(ED)	—	77 (41)	81 (96)	72 (37)
PTA(BD)	89 (75)	88 (28)	—	—
PTA(ED)	100 (6)	96 (28)	84 (27)	59 (12)

的マーカーが存在しないため、いわゆる empiric therapy として治療が行われることが多い。膀胱ドレナージでは尿中アミラーゼの 50% 以下への減少、リンパ球分画の増加、リンパ芽球の出現などが指標とされ、腸管ドレナージでは血清アミラーゼおよびリパーゼの 25~50% の上昇が指標とされている。しかし血清中のアミラーゼ、リパーゼ、トリプシン、膵分泌性トリプシンインヒビター (PSTI) は腎排泄性であるため、移植腎機能障害、機能未発現の場合は高値を示し、一般に 3 倍以上の上昇を示さないと有意の増加とはみなされない。血糖については、残存 β 細胞の代償作用のため、膵 β 細胞の 90% 以上が傷害されないと血糖上昇が認められないとされるため、早期のマーカーとしては適さない。移植膵生検については、超音波ガイド下、CT ガイド下、腹腔鏡下さらには開腹下で行われるが、出血、膵液瘻などの合併症に注意を要する。上記の事情より、臨床診断のみに基づいて副作用の多い T-cell-depleting 抗体を用いることには若干の躊躇があることも事実であろう。

Odorico らは^[32] SPK において軽度の移植腎拒絶反応においては CS パルス療法を行い、移植膵の拒絶反応が併存する場合は ATG, OKT3 などの抗体療法 (7~14 日間) が必要であるとしている。CS 抵抗性拒絶反応に対しては、CS パルス療法の追加と抗体療法の併用を勧めている。Gruessner^[36] は、SPK においては軽度の移植膵拒絶反応は CS パルス療法と CNI あるいは SRL の増量で治療するが、中等度~高度の拒絶反応に対しては抗体製剤を勧めており、また PAK, PTA においては軽度の拒絶反応であっても抗体製剤を用いるべきとしている。

以上より現状では、移植腎拒絶反応に対しては CS パルス療法を行い、これに抵抗性の場合、あるいは生検により確認された移植膵の拒絶反応が併存

する場合は OKT3 を用いるのがわが国における標準的な拒絶反応の治療法といえるであろう。CS パルス療法時にインスリン抵抗性の増加により、少量のインスリン投与を必要とすることがあるが、この場合は CS 減量とともにインスリン投与を中止できることが多い。

したが、以下に代表的施設の免疫抑制レジメン (①抗体療法, ②CNI, ③代謝拮抗薬, ④CS, ⑤拒絶反応の治療, ⑥成績) について要約する (1YPS: 1年患者生存率, 1YPGS: 移植臓1年生着率, 1YKGS: 移植腎1年生着率, AR: 急性拒絶反応, TTL: target trough level)。

(寺岡 慧)

以上、臓器移植における免疫抑制法について概説

ミネソタ大学

～1991: MALG/CsA/AZ/CS

1992～: ATG or OKT3/CsA/AZ/CS

Rapid Steroid Withdrawal Regimen ^[57]

- ① Thymoglobulin 1.25 mg/kg div 5日間 (SPK, PAK), 10日間 (PTA)
daclizumab 1 mg/kg div 0POD, 14POD (SPK, PAK), 0, 14, 28, 42, 56POD (PTA)
- ② TRL 術前 2 mg po, 1ヵ月 10～15 ng/ml, その後 5～10 ng/ml
あるいは CsA 4 mg/kg BID, TTL 200～300 ng/ml (0～6ヵ月), 150～200 ng/ml (6～12ヵ月), 以降 100～150 ng/ml で維持
- ③ MMF 術前 1000 mg po, 以降 1000 mg po BID
あるいは SRL 10 mg po で開始, 維持量 3 mg/日 (TTL 8～12 ng/ml)
- ④ SPK: MPS 250 mg → 125 mg → 60 mg → 25 mg で中止
PAK: MPS 1.0 mg/kg (1, 2POD), 0.75 mg/kg (3, 4POD), 0.5 mg/kg (2週), 0.3 mg/kg (2週), 0.2 mg/kg (3週), 0.1 mg/kg (1ヵ月), 以降 5 mg (3ヵ月), 拒絶反応がない場合 6ヵ月で中止
PTA: MPS 1.0 mg/kg (1, 2POD), 0.7 mg/kg (3, 4POD), 0.6 mg/kg (2週), 0.5 mg/kg (1週), 0.4 mg/kg (1週), 0.3 mg/kg (2週), 0.2 mg/kg (1ヵ月), 0.15 mg/kg (1ヵ月), 0.1 mg/kg (1ヵ月), 0.75 mg/kg (1ヵ月), 以降 6ヵ月で 5 mg, 維持

CNI-/Steroid-free Regimen ^[58]

- ① Campath-1H 30 mg div 術中, 2, 14, 42POD, 以後末梢血リンパ球数が 200/mm³ 以上で 30 mg div 追加 (1年間で 10回まで)
Thymoglobulin 1.25 mg/kg ≧ div 4POD (CD52 陰性細胞の枯渇を目的として)
- ② CNI 使用しない
- ③ MMF 2～3 g/日: 末梢血好中球数 > 2500/mm³ 3 g/日, ≦ 2500/mm³ 2 g/日, < 2000/mm³ 1 g/日, < 1500/mm³ 0.5 g/日, < 1000/mm³ 中止して daclizumab 2 mg/kg div, 以降 1 mg/kg div 2ヵ月に 1回
< 1500/mm³ G-CSF 300 μg 隔日 3回投与
< 2 g/日 で不耐症の場合は SRL に変更 (2 mg/日, 8～12 ng/ml で維持)
- ④ CS 使用しない
- ⑤ リンパ球数 ≧ 200/mm³ Campath-1H 30 mg div 隔日 3回投与, Thymoglobulin 1.25 mg/kg 3日目に

ウィスコンシン大学^[32,59]

Quadruple Regimen

- ① Thymoglobulin (1.5 mg/kg div × 7), バシリキシマブ (20 mg div × 2), daclizumab (1 mg/kg div × 5)
- ② TRL 4 ~ 12 mg/日 po, sCr 3 mg/dl 以下で開始, TTL 12 ~ 18 ng/ml, 移植後6ヵ月以降8 ~ 10 ng/ml
- ③ MPA 1000 mg div BID → MMF 1000 mg po BID
- ④ MPS 500 mg div で開始, 急速に減量

	移植臓			移植腎		
	1YGS	3YGS	AR	1YGS	3YGS	AR
Zen/TRL/MMF	97	-	3	97	-	21
Sim/TRL/MMF	84	-	0	85	-	22
OKT3/TRL/AZ	70	64	24	77	65	59
ATGAM/Neo/MMF	93	89	10	94	90	34
Sim/Neo/MMF	90	-	5	90	-	35
OKT3/Neo/MMF	94	90	10	94	90	37
OKT3/CsA/AZ	87	82	31	87	84	77

Zen : daclizumab, Sim : バシリキシマブ, Neo : ネオール®(CsA)
(OKT, CsA, AZ は historical control)

メリーランド大学^[60]

Early Steroid Withdrawal Regimen (PTA)

- ① Thymoglobulin 1.5 mg/kg 移植前より開始し, 7 ~ 10 日間静脈内投与
- ② TRL 12 ~ 15 mg/ml で開始し, その後漸減して移植後1年8 ~ 10 ng/ml で維持, 不耐症の場合はCsAあるいはSRLに変更
- ③ MMF 2000 mg/日, 不耐症の場合はSRLに変更
- ④ MPS 500 mg → 250 mg → 125 mg div, 3PODよりPS経口投与, 3週間で中止あるいは5 mg/日で維持
- ⑤ 拒絶反応時, ATGあるいはOKT3を7 ~ 14日間投与, あるいはMPS 500 mgを3日間静脈内投与, CS withdrawalの場合は再開する
SPK, SPLKではバシリキシマブ/TRL/MMF/PS
- ⑥ 移植臓3年生着率79% (portal venous drainage), 65% (systemic venous drainage)
移植臓AR発生率9% (portal venous drainage), 45% (systemic venous drainage)
移植腎AR発生率26% (portal venous drainage), 43% (systemic venous drainage)

オハイオ州立大学

Rapid Steroid Withdrawal Regimen (2003 ~)^[61]

- ① Thymoglobulin 1.25 mg/kg 5日間
- ② 低用量CsA(4 ~ 5 mg/kg, C₂ 700 ~ 900 ng/ml), sCr 3 mg/dl未滿(2 ~ 4POD)で開始, 移植後1ヵ月以降3 ~ 4 mg/kg (C₂ 700 ng/ml)で維持
- ③ SRL 5 mg/日 (0, 1POD), 以後3 mg/日 (trough値8 ~ 12 ng/ml)で維持

- ④ MPS 500 mg → 200 mg → 120 mg → 50 mg → 25 mg div → 5POD 中止
- ⑤ MPS 2 mg/kg, 漸減して 0.2 mg/kg を 1 ヶ月間投与, あるいは OKT3 5 mg 10 日間, あるいは Thymoglobulin 1.25 mg/kg div 10 日間
- ⑥ 1 年生存率 93.8%, 移植後 1 年生着率 94.8% (death censored), AR 発生率 9.3%

Quadruple Regimen with basiliximab (2003 ~)

- ① バシリキシマブ 20 mg div 0POD, 4POD
- ② CsA (6 mg/kg, C_2 700 ~ 900 ng/ml), sCr 3 mg/dl 未満 (2 ~ 4POD) で開始, 移植後 1 ヶ月以降 4 mg/kg (C_2 700 ng/ml) で維持
- ③ MMF 1000 mg po BID
- ④ MPS 500 mg → 200 mg → 120 mg → 50 mg → 25 mg div, 以降漸減して 0.2 mg/kg 1 ヶ月, 0.1 mg/kg 1 年で維持
- ⑥ 1 年生存率 95.2%, 移植後 1 年生着率 87.9% (death censored), AR 発生率 28.3%

Quadruple Regimen with OKT3/basiliximab (~ 2003) [62]

- ① OKT3 10 日間あるいはバシリキシマブ 20 mg div × 2
- ② CsA 8 ~ 10 mg/kg/日, 血清 Cr 値 2.5 ~ 3 mg/dl 以下で開始
- ③ AZ あるいは MMF
- ④ PS 500 mg div で開始, 急速に減量して維持
- ⑥ 1YPGS 92% (バシリキシマブ), 76% (OKT3)
1YKGS 97% (バシリキシマブ), 81% (OKT3)

ピッツバーグ大学

Steroid Withdrawal Regimen (~ 1999) [63]

- ① 使用しない
- ② TRL 術前 0.15 mg/kg po, 術後 0.025 ~ 0.05 mg/kg/d div, 0.15 mg/kg po BID に変更
target trough level: 最初の 2 週間 20 ~ 25 ng/ml, 1 ヶ月 15 ~ 20 ng/ml, 3 ヶ月 10 ~ 15 ng/ml
5 ~ 12 ng/ml で維持
- ③ MMF 1000 ~ 2000 mg/日 (1998 年以前は AZ 1 ~ 2 mg/kg/d)
- ④ MPS 術中 500 mg div, 以後急速に減量して 6POD 20 mg/日, 1 ヶ月 PS 15 mg/日, 2 ~ 3 ヶ月 10 mg/日
- ⑥ 1 年患者生存率 98%, 移植後 1 年生着率 86%, 移植腎 1 年生着率 95%
54% で CS withdrawal, うち 4.7% に拒絶反応, 2 年生着率 90% (not withdrawn 80%)
53/117 例に donor bone marrow 輸注, 拒絶による廃絶なし, CS withdrawal 67%

TRL-monotherapy (2003 ~) [64]

- ① Campath-1H 30 mg div 術中 1 回
- ② TRL 1POD より開始, C_{12} trough 値 10 ~ 12 ng/ml, 移植後 1 年後 1 回/日投与 (C_{24} trough 値 7 ~ 9 ng/ml), TRL-monotherapy とする, 拒絶反応発生時には 2 回/日投与とし C_{12} trough 値 10 ng/ml で維持
- ③ 代謝拮抗薬は使用しない, 拒絶反応治療後一時的に短期間 MMF 1000 mg/日投与
- ④ MPS 2000 mg div, 1000 mg は Campath 投与前, 1000 mg は血流再開前に投与
- ⑤ mild-moderate で MPS 2000 mg div, moderate-severe で Campath-1H 30 mg div, CS 抵抗性の場合には ATG 投与 (TRL 増量, MMF 一時的使用)

	1YPS	1YGS	1YPGS	2YGS	AR	1YKGS	2YGS
SPK	97	93	90	87	30	90	87
PAK	100	95	100	95	30	100	95
PTA	90	90	90	80	30	-	-

メンフィス大学^[65]

1990～1995：OKT3/CsA/AZ/PS

1995～1998：TRL/MMF/Ps (Triple Regimen)

1998～1999：CD25mAb/TRL/MMF (Quadruple Regimen)

Quadruple Regimen

- ① daclizumab 1 mg/kg div 術中，以後隔週で計5回投与
あるいはバシリキシマブ 20 mg div 0POD, 4POD
- ② TRL TTL 最初の3ヵ月 15～25 ng/ml，以降 10～15 ng/ml で維持
- ③ MMF 2～3 g/日 不耐症の場合あるいは WBC < 3000/mm³ の場合減量
CMV 感染症あるいは WBC < 2000/mm³ の場合一時的に中断
- ④ PS 以後漸減して 5 mg/日 で移植後1年間維持
- ⑤ 軽度の移植腎拒絶反応の場合は MPS 500～1000 mg div 3回
中等度～高度の場合は OKT3, ATGAM あるいは Thymoglobulin 5～10日間

	1YPS	1YPGS	1YKGS	AR
1990～1995	77	60	77	63
1995～1998	93	83	93	33
1998～1999	100	83	94	39

インディアナ大学^[66]

Rapid Steroid Withdrawal Regimen (PAK)

- ① Thymoglobulin (1 mg/kg div) 5日間
- ② TRL TTL 8～10 ng/ml (CSW), 6～9 ng/ml (CS 継続の場合)
- ③ SRL, 副作用が強い場合は減量して MMF と併用, あるいは MMF に変更
- ④ MPS 500 mg div で開始し急速に減量して 5POD で中止, TRL/SRL のみで維持
あるいは低用量 PS で維持
- ⑥ CS withdrawn : 1YPS 94%, 1YPGS 89%
CS maintained : 1YPS 100%, 1YPGS 100%

ノースウェスタン大学^[67,68]

Rapid Steroid Withdrawal Regimen

- ① Thymoglobulin 1.0 mg/kg div 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 14POD
- ② TRL TTL 10～12 ng/ml (1年), 8 ng/ml (1年以降) (TRL/MMF)
TRL TTL 10 ng/ml (1年)
- ③ MMF 1000 mg po BID (1年) あるいは SRL 4 mg po, TTL (C₂₄) 5～9 ng/ml (1年)
- ④ MPS 500 mg → 250 mg → 125 mg → 60 mg → 40 mg → 20 mg 中止

⑤ OKT3 7～14日間

	1YPS	1YPGS	1YKGS	AR
ATG/TRL/MMF/CS withdrawn	100	100	100	5
ATG/TRL/SRL/CS withdrawn	100	100	100	0
TRL/MMF/CS (historical control)	96.5	93.0	91.9	19.8

メイヨ・クリニック^[69]

Quadruple Regimen

- ① Thymoglobulin 1.5 mg/kg × 5回 (SPK), × 7回 (PAK, PTA)
- ② TRL
SPK: 10～12 ng/ml (1ヵ月), 8～10 ng/ml (2～3ヵ月), 6～8 ng/ml (4ヵ月以降)
PAK, PTA: 12～15 ng/ml (1ヵ月), 10～12 ng/ml (2～3ヵ月), 8～10 ng/ml (4ヵ月以降)
- ③ MMF 750 mg po BID (SPK), 1000 mg po BID (PAK, PTA)
- ④ MPS 500 mg で開始後, 急速に減量, 20 mg (移植後1ヵ月) 漸減して SPK で 5 mg, PAK, PTA で 10 mg で維持 (移植後3ヵ月)
- ⑤ MPS パルスと OKT3, あるいは Thymoglobulin 投与

Nantes 大学

Steroid Withdrawal Regimen (～1997)^[40]

- ① Thymoglobulin 1.5 mg/kg div 10日間, T cell 10%以下となるよう投与量を調節
- ② CsA 10 mg/kg/日 po, 9POD から開始, target trough level 200～300 ng/ml (C0)
- ③ AZ 2 mg/kg/日 iv, 以後経口投与に変更, WBC 3000/mm³ 以上に投与量を調節
- ④ MPS 1 mg/kg div 2POD まで, 以降 PS 0.5 mg/kg po 4POD まで, 以降漸減して 45POD で中止
- ⑤ OKT3 5 mg/d div 10日間, 抵抗性の場合は MPS 5, 5, 4, 3, 2 mg/kg div, あるいは ATG

Steroid Withdrawal Regimen (1999～)^[70]

- ① Thymoglobulin 初回 75 mg div (12～24 hrs) 移植直後より開始, 10日間, T cell 10%以下に維持, 10%以上の場合は次回投与量を 25 mg 増量, T cell 0%の場合は一時的に中止
- ② CsA 10 mg/kg/日 po, 10POD から開始, target trough level 150～250 ng/ml (C0)
- ③ MMF 1000 mg BID, 不耐症の場合は中止して PS 投与に切り替える
- ④ MPS 500 mg div 移植前投与, 以降 1 mg/kg 2日間, 0.5 mg/kg 2日間, 以後5日毎に 5 mg 減量して 10 mg/日で維持, 移植後3ヵ月で中止
- ⑤ OKT3 5 mg/d div 10日間
- ⑥ 1YPS 100%, 1YPGS 75%, 1YKGS 75%

Steroid Avoidance Regimen (1999～)^[70]

- ① Thymoglobulin 初回 75 mg div (12～24 hrs) 移植直後より開始, 10日間, T cell 10%以下に維持, 10%以上の場合は次回投与量を 25 mg 増量, T cell 0%の場合は一時的に中止
- ② CsA 10 mg/kg/日 po, 10POD から開始, target trough level 150～250 ng/ml (C0)
- ③ MMF 1000 mg BID, 不耐症の場合は中止して PS 投与に切り替える
- ④ CS は使用しない, ただし ATG, OKT3 治療中の副作用に対しては一時的に使用
- ⑤ OKT3 5 mg/d div 10日間