

特 集

アレルギー免疫治療の最新の進歩

## 移植免疫の進歩

—臓器移植を中心に—

獨協医科大学 第二外科学

下田 貢 窪田 敬一

### 緒 言

臓器移植の第一歩は、1902年にフランス人 Emerich Wlmann が犬を使った移植実験からと言われている<sup>1)</sup>。1912年にドイツ人 Georg Schene によって移植の法則は以下のように定義された。1) 異種動物間移植片は必ず拒絶される。2) 通常、同種動物間移植片は拒絶される。3) 自家移植片は生着する。4) 同種間移植では、移植片は一旦機能を発揮するが、その後拒絶される。5) 同じドナーからの2回目の移植片は拒絶される。6) 血縁関係の近いドナー、レシピエント間では移植片の生着率が高くなる。この考えが移植免疫の基本となり、臓器移植は発展してきた<sup>2)</sup>。

臓器移植が本格的に臨床応用されたのは、20世紀に入ってからである。腎移植は1936年にウクライナで、肝と脾移植は1963年、1966年それぞれアメリカ合衆国で、脳死や死体ドナーを用いて行われた<sup>3,4)</sup>。本邦では、腎移植が1956年に新潟大で最初の成功例として報告されている。肝移植は1964年に千葉大で初の心停止後肝移植が施行された。脾臓移植は、筑波大学で1984年に脳死脾・腎同時移植を実施している<sup>5)</sup>。しかし、移植片の生着を含めた成績の安定は1970年後半から80年にかけて進歩した免疫抑制剤の登場を待たねばならなかった。

### 移植免疫の歴史

臨床で行われた最初の免疫抑制療法は、全身放射線照射療法であった。しかし、成績は悪く、その多くを感染症で失っている。また、有効な免疫抑制を行うには致死量に近い照射が必要であり実用的ではなかった<sup>2)</sup>。1951年になりイギリス人免疫学者 Peter Medawar が動物実験で副腎皮質ホルモンを用いて皮膚移植における免疫抑制効果を証明した<sup>6)</sup>。次いで1958年に白血病治療薬として使用されていた6-メルカプトプリン(6-MP)に免疫

抑制効果があることが報告され、1960年に6-MPの誘導体であるアザチオプリンが登場した<sup>7)</sup>。この薬剤は、核酸合成阻害によりT、B細胞の増殖を阻害し拒絶を抑える作用を有している。1963年にアメリカの Joseph Murray らにより腎移植に初めて導入され長期移植片生着に成功した。その後も副腎ステロイドとの併用で移植免疫の主役を務めた。

1970年ノルウェーの土壤菌由来物質から新しい物質が発見された。スイスの免疫学者 Jean Borel が、この物質内にT細胞抑制機能を抑制する作用があることを突き止めた。この薬剤がサイクロスポリンであり、その後の免疫抑制に新たな展開をもたらした<sup>2)</sup>。1978年に Roy Calne により死体腎移植に使用され、良好な成績を収め、以来1980年代に入り、肝、脾、心、肺移植にも導入され移植の成績は飛躍的に向上した。また、この薬はヘルパーT細胞を選択的に抑制し、IL-2の産生、増殖抑制することも明らかとなり、その後の拒絶反応のメカニズム解明の一助となった<sup>8)</sup>。1982年には、日本の筑波山麓の土壤中の放線菌の代謝産物からシクロスポリンと同様な薬理作用を持つタクロリムスが発見された。この薬剤は、細胞障害性T細胞の生成、IL-2、INF- $\gamma$ の産生を強く抑制し、その抑制力はシクロスポリンの100倍強力であった。1984年から落合らの動物実験で免疫抑制効果が確認され<sup>9)</sup>、1989年には Thomas Starzl らにより臨床肝移植へ応用されている<sup>10)</sup>。Starzl は当初、シクロスポリンで制御できなかった拒絶反応や副作用が発現した10例に対して代替としてタクロリムスを使用し始めた。タクロリムスの効果は素晴らしく、その後はステロイドの2剤併用療法を肝移植の初期投与として導入し、8ヶ月の生存率は90%以上に達する結果を出した。これ以降タクロリムスは肝移植のスタンダードな免疫抑制剤となった。一方、抗リンパ球抗体を用いた免疫抑制剤の開発も1960年代から始められ臨床応用されている。当初は血中

表 臓器移植に用いられる免疫抑制剤

| 薬物群         | 作用                               | 薬物名                            | 副作用                        |
|-------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| カルシニューリン阻害剤 | カルシニューリン阻害により T 細胞からの IL-2 産生を阻害 | タクロリムス, シクロスポリン                | 肝, 腎毒性, 嘔気嘔吐, 振戦, 高血糖, 高血圧 |
| 副腎皮質ステロイド   | 各種サイトカイン産生抑制, 抗炎症作用              | プレドニゾロン, メチルプレドニゾロン            | 消化性潰瘍, 高血糖, 高血圧, 満月様顔貌     |
| 代謝拮抗薬       | 核酸合成を阻害し, 抗原刺激を受けた免疫細胞の増殖を阻害     | アザチオプリン, ミゾリピリン, ミコフェノール酸モフィチル | 骨髄抑制, 感染症                  |
| 抗リンパ球抗体     | 免疫細胞上の分子や炎症因子を特異的に阻害             | OKT3, バシリキシマブ, リツキシマブ          | 白血球減少症, 感染症                |

$\gamma$  グロブリンに含まれる抗リンパ球グロブリンを純化し免疫抑制剤として使用した。更に、リンパ球に対するモノクローナル抗体で免疫抑制を行う方法も開発された<sup>11)</sup>。これは、Tリンパ球を選択的に抑制するムロモナー CD3 (OKT3: 現在は製造中止) でありステロイド抵抗性の拒絶反応に有効であった。しかし、その後のサイクロスポリン、タクロリムスの出現により、急性拒絶の発症が少なくなり現在は、使用頻度は激減している。

近年開発された免疫抑制剤としては、核酸代謝合成阻害剤とした、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) がある。この薬剤は、体内でエステラーゼにより活性化型ミコフェノール酸となり、リンパ球を抑える作用がある。核酸合成の内 de novo 経路のみを抑えるため、この経路に依存するリンパ球に対して特異性が高いと言われている<sup>7)</sup>。

## 免疫抑制剤の種類

表に臓器移植に使用される各種免疫抑制剤の一覧を示した。免疫抑制剤は通常、移植前日からはじめられ、通常は一生に渡って投与される。

### 1) カルシニューリン阻害剤

サイクロスポリン、タクロリムスに代表される臓器移植で中心となる免疫抑制剤である。その作用は、リンパ球間の情報伝達に重要な IL-2 などのサイトカイン産生を抑制し Tリンパ球の活性化を阻害する<sup>7)</sup>。サイクロスポリンとして最初に誕生したサンディミュン<sup>7)</sup>は薬物動態の個人差が大きく、また、血中濃度域が狭く、血中濃度と効果、副作用の発現に相関関係認められることから最低血中濃度から投与量を決定してきた<sup>7)</sup>。サンディミュンから腸管吸収を安定化し改良させたものがネオオーラルである。副作用は、肝、腎毒性、嘔気嘔吐、振戦、高血糖、高血圧などが見られる。代謝には肝でのチトクローム P450III A4 酵素の影響を受けるため酵素に影響を与

える薬剤との併用に注意する必要がある。タクロリムスもシクロスポリンと同様の作用を示すが、その効果はシクロスポリンより約 100 分の 1 の濃度で充分であると言われている。副作用は頻度の高いもので耐糖能障害、中枢神経障害、高 K 血症、心障害などがあるが、発症のメカニズムは不明のものが多く、どの副作用も容量依存が原因で血中濃度が低下すると消失する<sup>12)</sup>。

### 2) 副腎皮質ステロイド

ステロイドは、移植後の免疫抑制剤として、導入免疫抑制療法、維持免疫抑制療法、更に急性拒絶時の治療薬として創成期から現在に至るまで幅広く使用されている。一方で副作用が多様で重篤な場合が多く、近年では、極力減量或いは中止が望まれ、各施設で早期減量、離脱が試みられている。メチルプレドニゾロン 4 mg/日相当まで減量できれば、副作用の発症が有意に軽減されることが知られている<sup>13)</sup>。

### 3) 代謝拮抗薬

アザチオプリンを代表とし、ミゾリピリン、シクロホスファミドなどがある。シクロスポリン登場以前は、アザチオプリンとステロイドの 2 剤併用療法が、登場後はシクロスポリンを加えた 3 剤併用療法がスタンダードな免疫抑制療法とされていた。作用機序は、細胞周期の S 期の阻害と B, Tリンパ球, 単球, マクロファージ, NK 細胞の抑制など細胞性、液性免疫の双方を抑制する万能型の免疫抑制剤である<sup>7)</sup>。主な副作用は骨髄抑制である。前述したが、1995 年に発見された MMF が現在では代謝拮抗型免疫抑制剤の主流となっている。作用はアザチオプリンとほぼ同様であるが、リンパ球に特有の de novo 型を抑制することが知られている<sup>7)</sup>。発見当初は難治性拒絶反応治療薬として登場したが、現在は通常の免疫抑制剤として汎用されてきている。副作用はサイトメガロウイルス感染性である。MMF の登場によりステロイドの減量

或いは離脱療法が可能となり多くの施設で臨床応用されている。

#### 4) 抗リンパ球抗体

代表的薬剤は、OKT3とバシリキシマブ（シムレクト）である。OKT3はT細胞に対するモノクローナル抗体である。CD3に結合した後に、T細胞の機能を抑制または破壊するとされる<sup>13)</sup>。ステロイド抵抗性の急性拒絶反応の治療薬として使用され、その寛解率は95%と高い。副作用は、高熱、悪寒、下痢、振戦、肺水腫などである。また、同じモノクローナル抗体製剤であるシムレクトは、IL-2受容体 $\alpha$ 鎖（CD25）に対する抗体である。活性化したT細胞だけを抑制し副作用が比較的少なく、拒絶反応予防目的で使用されている。B細胞の持つCD 20抗原に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブもABO不適合移植に使用され移植の適応拡大に寄与している<sup>13)</sup>。

### 臓器免疫のこれからの展開

#### 1) 免疫抑制剤からの離脱から免疫寛容。

ステロイドからの早期減量から離脱への試みは既にされているが、今後の方向性は通常の免疫抑制剤の減量と離脱、さらに免疫寛容の獲得である。免疫抑制による発癌、特に移植後リンパ増殖性疾患（posttransplantation lymphoproliferative disorder：PTLD）の発症は深刻であり、免疫抑制剤の減量、離脱は、移植患者の希望である<sup>14)</sup>。免疫寛容は大きく2つに分けられる。一つは臨床的寛容であり、もうひとつは免疫学的寛容である。臨床的寛容とは生体内にドナー臓器を攻撃する細胞群が存在するが、T細胞や抑制性サイトカインのさまざまな働きにより、その攻撃が抑えられおり、ドナー臓器がレシピエントの内部で機能が維持できている状態をさす。それに対して免疫学的寛容とは、レシピエントの生体内で、免疫学的にも完全にドナー臓器を攻撃する細胞群が存在しない、つまりは自己と判断されている状態と言われている。臨床的寛容は、そういった意味で不安定であり、少しの免疫学的なバランスの崩れでドナー臓器への攻撃が再活性化され、一気に移植臓器の拒絶へとつながる。京都大、ピッツバーグ大では、1990年代から肝移植に対して免疫寛容の動物実験、臨床実験を試みている。京都大では約50例の免疫寛容患者を経験している。しかし、抑制剤の計画的減量から離脱を行っても抑制剤の再投与が必要な症例も存在するのが現状である<sup>15)</sup>。

#### 2) mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害剤：エベロリムス

細胞の分裂や増殖などに関わる因子としてmTORが存在する。mTORはタンパク質の合成に大きく関わっており、細胞内シグナル伝達に関与するタンパク質である。細胞の成長や増殖、生存などの調節を行っており、現在では腎細胞癌、膵内分泌腫瘍に対する抗腫瘍効果を期待し、mTOR阻害剤を投与して効果を上げている。移植免疫でも、mTOR阻害剤（エベロリムス）は、T、Bリンパ球抑制作用を有することが解り、免疫抑制剤として使用され始めている。カルシニューリン阻害剤の副作用による腎障害がエベロリムスに変更し腎障害が改善したとの報告も見られる<sup>16)</sup>。

### 当科における免疫抑制剤の変遷

当科では生体間肝移植を2000年から導入し2014年5月まで35例施行した。また、腎移植は1998年に第1例目の生体間腎移植を施行し、2014年5月までに生体間20例、死体腎2例、脳死腎移植は1例に行った。肝移植は、2000年から2005年までステロイド+カルシニューリン阻害剤の2剤併用療法、さらに2006年からはMMFを加えた3剤併用療法にしている。腎移植は、2006年まではステロイド+カルシニューリン阻害剤+アザチオプリンの3剤を使用していたが、2006年以降はステロイド+カルシニューリン阻害剤+MMFに変更し現在に至っている。

### まとめ

臓器移植の発展は、そのまま、免疫抑制剤の開発、進歩であると言える。新しい免疫抑制剤の開発や歴史とそれに伴う現在までの免疫抑制剤の発展に関して論じた。

### 文 献

- 1) No authors listed, the first kidney transplanter (Dr. Emerich Ullmann). *Med Instrum* 8 : 193, 1974
- 2) 福永 潔, 大河内信弘 : 臓器移植, *臨床外科* 62 : 811-816, 2007.
- 3) Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, et al : Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 117 : 659-676, 1963.
- 4) Lillehei RC, Idezuki Y, Feemster JA, et al : Transplantation of stomach, intestine, and pancreas : experimental and clinical observations. *Surgery* 62 : 721-741, 1967.
- 5) 田中紘一, 足立峻吾, 菊地耕三, 山田貴子 : 我が国における臓器移植の歴史. *日本臨床* 68 : 2164-2170, 2010.

- 6) Starzl TE, Peter Brian Medawar : father of transplantation. *J Am Coll Surg* **180** : 332-336, 1995
- 7) 平野俊彦 : 臓器移植後の免疫抑制療法. *臨床検査* **52** : 7, 755-760, 2008.
- 8) 國土典宏 : 免疫抑制薬 cyclosporin A の原典. *外科* **74** : 1201-1206, 2012.
- 9) 落合武徳, 中島一彰, 磯野可一 : 肝移植の進歩と免疫抑制剤の貢献. *病態生理* **12** : 251-255, 1993.
- 10) Todo S, Fung JJ, Demetris AJ, Jain A, et al : Early trials with FK 506 as primary treatment in liver transplantation. *Transplant Proc* **22** : 13-16, 1990.
- 11) 高橋公太 : 臓器移植と免疫抑制療法の流れ 腎移植を中心に. *医薬ジャーナル* **49** : 2137-2142, 2013.
- 12) 金子順一, 菅原寧彦, 長谷川 潔, 國土典宏 : 免疫抑制剤 プログラフ. *肝・胆・膵* **61** : 1177-1181, 2010.
- 13) 熊谷直樹, 齋藤和英, 高橋公太 : 肝移植術後管理の進歩 臓器移植における免疫抑制薬の現況. *小児外科* **36** : 745-749, 2004.
- 14) Mitsugi Shimoda, Junji Kita, Masato Kato, T, et al : Epstein-Barr Virus-Negative Lymphoproliferative Disorders after Liver Transplantation. *The Open Transplantation Journal* **2** : 73-76, 2008.
- 15) 海道利実 : 肝移植における免疫抑制療法の現状と今後の展開. *Organ Biology* **20** : 212-217, 2013.
- 16) Pérez T, Segovia R, Castro L, et al : Conversion to everolimus in liver transplant patients with renal dysfunction. *Transplant Proc* **43** : 2307-2310, 2011.