

# 信州大学医学部附属病院及び長野赤十字病院における 腎移植免疫抑制プロトコルの実際と今後の展望

出浦 正<sup>1)\*</sup> 洞 和彦<sup>2)</sup> 樋口 誠<sup>3)</sup>  
清澤 研道<sup>3)</sup> 小林 信や<sup>4)</sup> 天野 純<sup>4)</sup>  
井川 靖彦<sup>5)</sup> 西澤 理<sup>5)</sup> 徳永 真一<sup>1)</sup>

- 1) 長野赤十字病院第3内科
- 2) 信州大学医学部附属病院人工腎臓部
- 3) 信州大学医学部第2内科学教室
- 4) 信州大学医学部第2外科学教室
- 5) 信州大学医学部泌尿器科学教室

## Immunosuppressive Protocol for Renal Transplantation at Shinshu University Hospital and Nagano Red Cross Hospital

Tadashi IDEURA<sup>1)</sup>, Kazuhiko HORA<sup>2)</sup>, Makoto HIGUCHI<sup>3)</sup>  
Kendo KIYOSAWA<sup>3)</sup>, Shinya KOBAYASHI<sup>4)</sup>, Jun AMANO<sup>4)</sup>

Yasuhiko IKAWA<sup>5)</sup>, Osamu NISHIZAWA<sup>5)</sup> and Shinichi TOKUNAGA<sup>1)</sup>

- 1) *Department of Internal Medicine, Nagano Red Cross Hospital*
- 2) *Division of Artificial Kidney, Shinshu University Hospital*
- 3) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*
- 4) *Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine*
- 5) *Department of Urology, Shinshu University School of Medicine*

Eighteen renal transplantations were performed at Shinshu University Hospital as of September 1999. Recently the new immunosuppressive drugs tacrolimus and MMF (Mycophenol mofetil) have been placed on the market. We re-evaluated the past and potent immunosuppressive protocol for renal transplantation established in 1998 at Shinshu University Hospital and proposed a new protocol.

In the past protocol, induction of immunosuppressive therapy was carried out using tacrolimus / CsA (cyclosporine A) and PSL (prednisolone), with AZ (azathioprine) / CP (cyclophosphamide) or ALG (anti-human lymphocyte globulin). For high risk groups, AZ was added. In ABO incompatible living-related cases, double filtration plasmapheresis was performed before CsA, PSL, CP, and ALG administration. In our new protocol, we decided to try the tacrolimus-based protocol first. If adverse effects of tacrolimus appear, conversion to the CsA-based protocol, which is almost the same as that established in 1999, will be considered.

To treat patients with acute rejection, we choose an intravenous steroid therapy followed by mini-recycle or deoxysupergualine therapy, if necessary.

The final aim of introducing the new immunosuppressive protocol for renal transplantation is to achieve improvement of long-term graft and patient survival by prevention of acute or chronic rejection. MMF may play an important role in achieving this goal in the future. *Shinshu Med J* 48 : 167—173, 2000

(Received for publication December 7, 1999; accepted in revised form January 28, 2000)

**Key words** : immunosuppressive protocol, renal transplantation, Nagano Red Cross Hospital, Shinshu University Hospital

免疫抑制プロトコル, 腎移植, 長野赤十字病院, 信州大学医学部附属病院

\* 別刷請求先: 出浦 正 〒390-8582  
長野市若里5-22-1 長野赤十字病院第3内科

## I 緒 言

1998年、信州医誌において、信州大学医学部附属病院における腎移植免疫抑制プロトコールについて記載した<sup>1)</sup>。その後信州大学において、1998年1月から1999年9月までの間に更に献腎移植4例、生体腎移植3例を施行し、1991年5月の第1例目以降、計18例（生体腎8例、献腎移植10例、うちABO血液型不適合生体腎移植3例）の腎移植が施行された。また、1997年4月にはタクロリムス (Tacrolimus) が腎移植において保健適応となり、その優れた生着また生存率が報告される<sup>2)-5)</sup>など、腎移植の免疫抑制療法も日々変化している。今回、以前報告した免疫抑制プロトコールを、このような最近の知見と信州大学での18例の経験を踏まえ再検討し、今後の信州大学医学部附属病院及び長野赤十字病院における腎移植免疫抑制プロトコールの指針を示した。

## II 方 法

以下、一部1998年の信州医誌の記載と重複する<sup>1)</sup>。導入時免疫抑制療法はタクロリムス/サイクロスポリン (cyclosporineA, 以下CsAと略す) とプレドニゾン (prednisolone, 以下PSLと略す) の2剤をベースとした。そこにアザチオプリン (azathioprine, 以下AZと略す)、サイクロホスファミド (cyclo-

phosphamide, 以下CPと略す)、または抗リンパ球抗体 (anti-human lymphocyte globulin, 以下ALGと略す) を適宜追加することとした。

最初にタクロリムスをベースとするABO血液型適合生体腎及び献腎移植のプロトコールを示す (図1)。生体腎では術前2日前よりタクロリムスを0.4mg/kg内服 (2分服)、当日朝より0.1mg/kg/dayの持続静注を開始。術後5日目まで血中タクロリムス濃度 (トラフレベルではない) を30ng/mlに維持。術後6日目より、そのときの持続点滴1日投与量の4倍量を2分服し、以後、目標トラフレベルを20~25ng/mlに設定した。14日目まで20ng/ml、15日目より15~20ng/ml、1カ月後からは15ng/ml、2カ月後からは10~15ng/ml、3カ月後からは10ng/ml、4カ月後からは5~10ng/mlを目標トラフレベルとし、投与量を調節することとした。PSLは移植当日から3日間、1.2mg/kg/day (最高60mg/day) を静注または経口投与、以後1日毎に10mg/dayずつ、0.4mg/kg/dayまで減量。その後は2週間毎に5mg/dayずつ減量し、10mg/dayを維持量とした。ただし、術後1カ月間は拒絶反応を起こしやすい期間と考え、最低でも15mg/dayの投与を原則とした。また、70kg以上の症例については0.4mg/kg/dayからは10mgずつ減量し2週投与、以後2週毎に5mg/dayずつ減量とした。術中にはメチルプレドニン (以下、mPSLと略す) 500mg静注とし

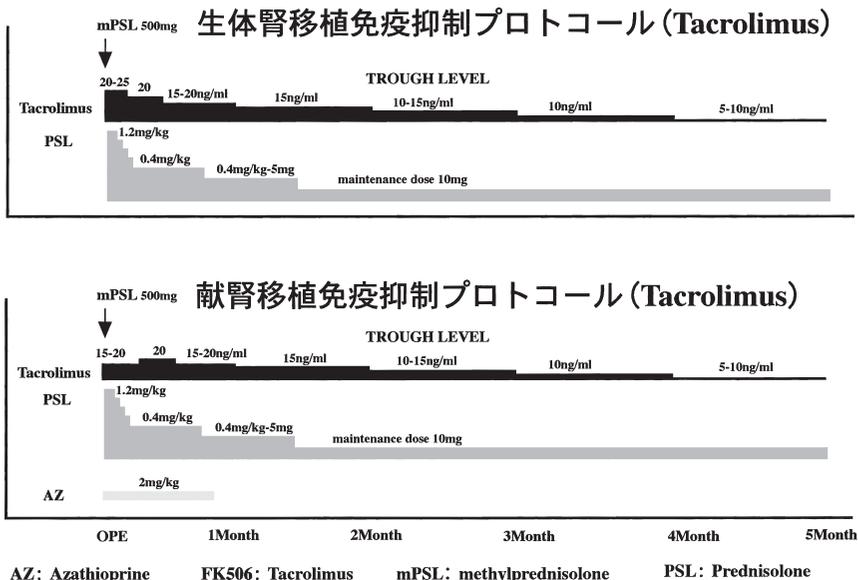


図1 タクロリムスベースの ABO 適合生体及び献腎移植免疫抑制プロトコール

## ABO型不適合生体腎移植免疫抑制プロトコル(Tacrolimus)

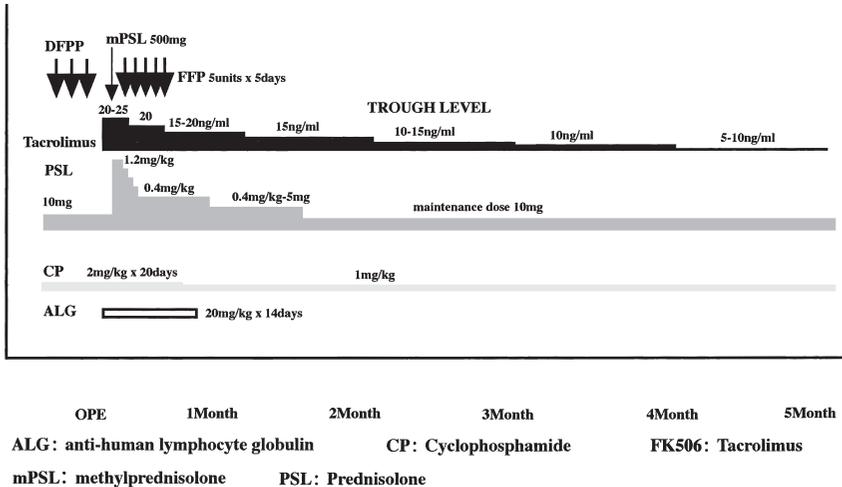


図2 タクロリムスペースの ABO 不適合生体腎移植免疫抑制プロトコル

た。

再移植例，warm B cell 抗体陽性例，ドナーに対するダイレクトクロスマッチ陽性既往例，ABO 血液型不一致例，輸血既往例，妊娠既往例については，AZ (1~2mg/kg) を追加とした (以上を high risk group とする)。しかし，混合リンパ球培養試験 mixed lymphocyte culture の Stimulation index 高値例については，identical 症例を除くとその有用性が最近疑問視されているため<sup>6)</sup>，追加投与の対象外とした。AZ 投与期間は白血球数を指標に適宜増減したが，原則的に術後 6 カ月に 1mg/kg/day に減量し，術後 1 年で急性拒絶反応のエピソードのない症例は投与を中止，拒絶反応既往例はミゾリビン (Mizoribin，以下 MZB と略す) (3mg/kg) に変更とした。MZB は投与継続が不可能な副作用 (骨髄抑制など) の出現がない限り同様の用量で投与を継続した。

ABO 血液型不適合生体腎症例に対しては図 2 に示したように術前，抗 A (または B) 抗体を生食法，クームス法とも 8 倍以下にすることを目標に，double filtration plasmapheresis (以下，DFPP と略す) (Evaflux<sup>®</sup>，3 A 5 F，2.0m<sup>3</sup>，Asahi，1 回処理量 3,000~4,000ml) を施行。更に，移植術と同時に脾臓摘出術も施行，術後 AB 型の FFP を 5 単位，5 日間投与とした。術後のタクロリムス投与法は ABO 血液型適合例に準じたが，PSL，CP，ALG を用いた 4 剤併用療法とした。PSL は術前 10 日前より 10mg/day

の内服を開始，術後の投与量は ABO 血液型適合例に準じた。代謝拮抗剤として CP の内服を術前 10 日前より 2mg/kg で開始し，術後 10 日目より 1mg/kg に減量とした。CP の最大総投与量は 7~8 g とし，以後 MZB (3mg/kg) に変更とした。更に，ALG を術前 3 日目より 14 日間投与したが，ALG にアレルギーを来した症例は，deoxysupergualine (以下 DSG と略す) (5mg/kg×10 日間) で代用とした。また以前同様，移植腎への radiation は施行しないこととした。

献腎移植では急性尿細管壊死 (acute tubular necrosis，以下 ATN と略す) 期のトラフレベルを 15~20ng/ml に設定し，血清クレアチニン値が 3.0 mg/dl 以下となったところで生体腎症例の同時期のトラフレベルに設定した。

ABO 血液型不一致例に対しては前述のとおりタクロリムス，PSL，AZ の 3 剤併用療法としたが，移植腎への radiation は施行しない方針とした。

次に CsA をベースとするプロトコルを示す (図 3，4)。CsA 以外の免疫抑制剤の投与法はタクロリムスペースのプロトコルに準じた。移植前日夕方に CsA を 6mg/kg 内服，当日朝より 4mg/kg/day の持続静注を開始。血中 CsA 濃度 (トラフレベルではない) は 300~400ng/ml を維持。経口投与可能となり次第，そのときの持続点滴 1 日投与量の 3 倍量を 2 分服し，以後，目標トラフレベルを 200ng/ml とした。術後 4 カ月目は 150ng/ml，5 カ月目からは 100ng/ml にトラ

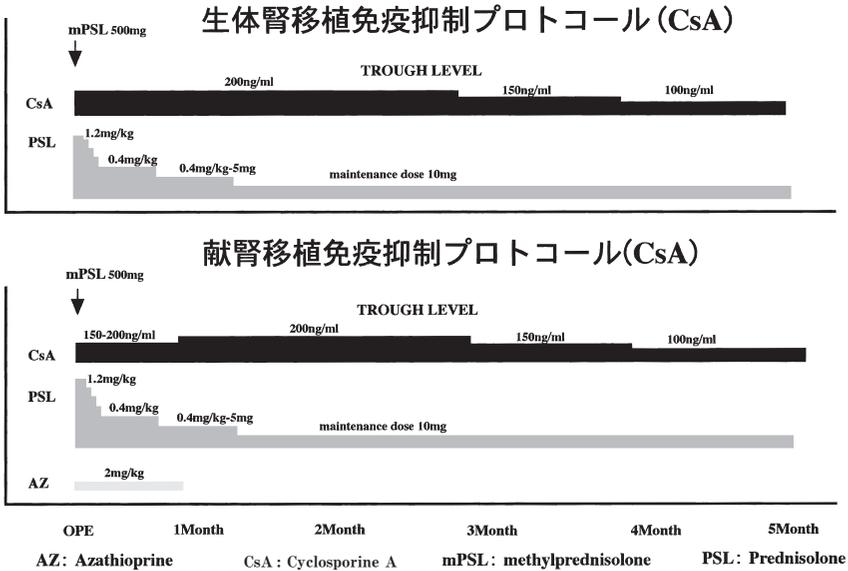


図3 CsA ベースの ABO 適合生体腎移植免疫抑制プロトコール

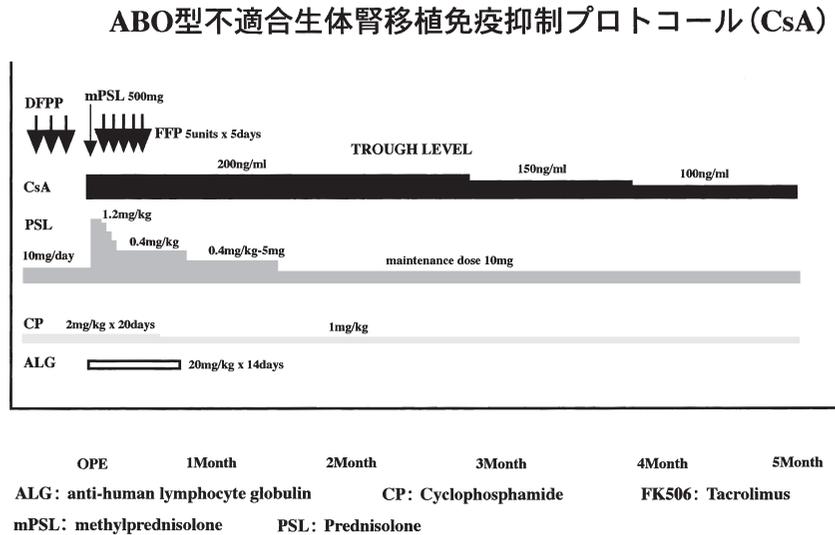


図4 CsA ベースの ABO 不適合生体腎移植免疫抑制プロトコール

フレベルを設定し投与量を調節することとした

ABO 不適合生体腎移植例においては、DFPP の施行、PSL、CP、ALG の投与方法等、CsA を術前 3 日目より12mg/kg 内服を開始するほかは、タクロリムスペースのプロトコールに準じた。

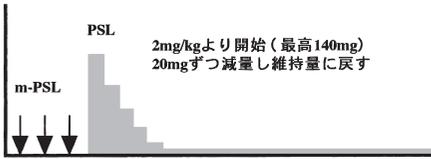
献腎移植では、ATN 期のトラフレベルを低く設定した。つまり術前に CsA4mg/day と AZ2mg/kg を内服するか、内服困難な場合術前より CsA のみ0.11

mg/kg/h で持続点滴（経口8mg/day に相当）を開始、血中 CsA 濃度（トラフレベルではない）を200~300 ng/ml に維持することとした。生体腎のととき同様、経口投与可能となり次第、そのときの持続点滴 3 日投与量の 3 倍量を 2 分服し、目標トラフレベルを 150~200ng/ml に設定。血清クレアチニン値が3.0 mg/dl 以下となり次第、トラフレベルを200ng/ml に変更、3 カ月以降のトラフレベルの設定は生体腎に準

**A) mini-pulse/pulse therapy (mPSL静注)**

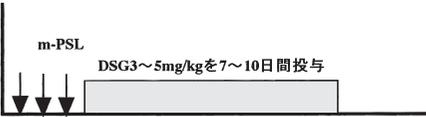
mPSL(500から1000mg/day) の連日静注

**B) mini-pulse/pulse+mini-recycle therapy**

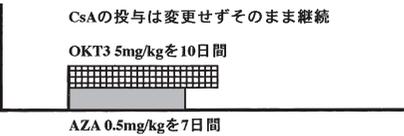


**C) DSG therapy**

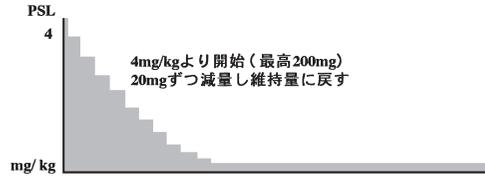
(全例mini-pulse/pulse therapyを前施行する)



**D) OKT3 rescue therapy**



**F) recycle therapy (経口PSLの増量)**



**G) Tacrolimus rescue therapy**



**H) plasma exchange**

**I) miscellaneous (ALG, MMFetc)**

図5 拒絶反応に対する治療法

じた。AZはATN期のみ内服とし、CsAトラフレベルが200ng/mlであることを確認した後、中止とした。上記high risk groupにおいては、AZ中止後、MZB(3mg/kg)投与を継続することとした。

その他全腎移植共通の導入時プロトコルとして、①高サイトメガロウイルス抗体価免疫グロブリン製剤(5g×3日間)、②抗生物質(5日間、ペニシリン系、セフェム系等)、③プロスタグランディンE1製剤(手術当日、プロスタノジン500μg)の投与を行った。抗ウイルス剤、抗真菌剤の予防的投与は行わないこととした。更に、尿管障害予防効果を期待してウリナスタチンulinastatin(ミラクリッドmiraclicid30万単位×7日間)の投与を検討している<sup>78)</sup>。

拒絶反応(超急性、促進型急性、急性拒絶反応を指す)時の治療法について図5に示す。拒絶反応の診断は移植腎生検による組織所見によることを原則としたが、やむを得ない理由により施行が困難な場合は臨床経過から推測し治療を開始することとした。超急性拒絶反応に対しては血漿交換、pulse therapy(mPSL 750~1,000mg×3日間)、DSG投与等を施行するが、急性拒絶反応ではその移植腎生検組織の結果により薬

剤を使い分けることとした。Banff classification<sup>9)</sup>のborderlineの症例に対しても議論のあるところであるが<sup>10)</sup>、mini pulse therapy(mPSL 500mg×3日間)の施行を原則とした。GradeIA/IBに対してはMini pulse/pulse therapyを施行、mini pulse/pulse+mini recycle therapyへの移行はその都度検討とした。Mini pulse/pulse therapy後のrecycle therapyでは、その投与量をレシピエントの年齢、体重、組織所見より適宜調節することとした。本治療に反応しないcellular rejection症例に対してOKT3を投与することとした。GradeII以上のvasculitisの組織像を呈する場合は、mini pulse/pulse therapy+DSGを選択した。また、gradeに関わらず、以上の治療に抵抗性を示した場合、今後はミコフェノール酸(mycophenolate mofetil、以下MMFと略す)の投与を積極的に考えていく予定である<sup>11)</sup>。1998年の信州医誌に記載したrecycle therapy単独の治療法は原則的に第一選択からはずした。

生体腎においては術前ドナー、レシピエントからインフォームドコンセントを得ることを不可欠とした。献腎移植については日本臓器移植ネットワークを通じ

て得た腎臓をレシピエントのインフォームドコンセントを得たあと移植術を施行することとした。

### III 検 討

以下、主な変更点についてのみ触れたい。まず、CsA ベースのプロトコールについてであるが、献腎移植の ATN 期の CsA 目標トラフレベルを若干以前より高めに設定した。最近、他施設でも、ATN 期に生体腎移植と同様に高めに設定することが多い。献腎移植における急性拒絶反応が多く、結局腎機能障害が残ることを危惧してである。そこで、われわれは 150~200ng/ml にトラフレベルを設定し、150ng/ml 以下にならぬよう配慮した。また、トラフレベルの絶対値同様、急激なトラフレベルの低下が拒絶反応を来す可能性を考え、減量は緩徐に行った。

PSL の投与量を体重当たりの投与量に変更した。これは、体重 40kg から 75kg の症例の経験による、とりわけ免疫抑制がかかり過ぎることへの危惧が理由である。ただし、術後 1 カ月間を特に急性拒絶反応を来しやすい期間と考え、体重に関係なく最低でも 15mg/day は投与することとした。長期的な PSL の投与方法は他施設でも様々な検討がなされているが、将来的には投与中止が望ましい。われわれは現在 1 年以内に急性拒絶反応のエピソードのない症例に限り 7.5~8mg/day に減量をしているが、その後の減量法は更なる検討を要する。

AZ は肝障害、血球減少症等に注意しながら投与したが、移植 1 年後には MZB へ変更するか投与を中止した。AZ の副作用が重度でない限り、AZ を投与した症例は high risk group であることから、拒絶反応既発例はできる限り MZB の継続投与を試みた。

本邦での他施設の ABO 血液型不適合生体腎移植のプロトコールがこのほど報告され<sup>12)</sup>、その成績から 5 剤併用は不要と考え、DSG の投与を中止した。また、以前代謝拮抗剤として AZ を使用していたが、名古屋第二赤十字病院のプロトコールに習い CP に変更した。

タクロリムスについては、名古屋第二赤十字病院のプロトコールより若干低いトラフレベルの設定をした。これは、タクロリムスのトラフレベルが長期にわたり

高値を示し、それによる腎機能障害を来した症例を経験したことによる<sup>13)</sup>。

全症例を通じ導入時免疫抑制剤は原則としてタクロリムスペースのプロトコールを採用することとした。タクロリムスの使用はその強力な免疫抑制作用から CsA に優る生着率が報告されており<sup>24-25)</sup>、とりわけ ABO 不適合生体腎移植症例においてその効果を期待した。尚、タクロリムスは CsA と比較し血中濃度が不安定なことがあり、また重篤な神経症状、耐糖能異常などを来すこともあるため、常に CsA への conversion の必要性を考慮することとした。

急性拒絶反応の治療法の大きな変更点は recycle therapy を第一選択とせず、mini-pulse/pulse から治療を開始することとした点である。Mini-pulse/pulse+recycle therapy 後、細菌性扁桃炎に CMV 肺炎の合併を来した症例を信州大学附属病院において経験したことによる。また、これにより組織診断に時間が要する場合 (Grade I か II かにより治療法が異なる)、mini-pulse/pulse therapy から mini recycle または DSG 療法への移行を flexible に行うことも可能とした。Tacrolimus rescue therapy については最近良好な成績が報告されているが、今後、検討を要する点である。また、前述の通りステロイド抵抗性の急性拒絶反応に対する MMF の投与を積極的に考えていく予定である<sup>14)</sup>。

今後の腎移植における問題点は周知のとおり慢性拒絶反応の抑制である。しかし、その決定的な治療法は未だない。もうひとつの免疫抑制剤に関する課題は、ステロイドの減量ないしは中止である。当院の維持量は 10mg/day であるが、この投与量が長期に及んだ場合、様々な副作用が生じてくることが予想される。その試みとして急性拒絶反応のエピソードを認めない症例に限り、移植 1 年後から PSL の減量を試みている。しかし、その長期的予後に与える影響については結論が得られておらず更なる検討が必要である。ひとつの光明として代謝拮抗剤である MMF が慢性拒絶反応の予防薬としても期待されており、副作用も少なく長期投与によるステロイド離脱の可能性が示唆されている。

### 文 献

- 1) 出浦 正, 洞 和彦, 新倉秀雄, 山浦一宏, 門馬正志, 中田伸司, 小林信や, 天野 純, 岩田研司, 石塚修, 井川靖彦, 西澤 理, 立花直樹, 山浦修一, 村松武彦, 赤穂伸二, 小口智雅, 清澤研道, 緒方洪之, 重松秀一, 小口寿夫: 日本腎臓移植ネットワーク設立後, 信州大学医学部附属病院において施行した腎移植 6

- 例. 信州医誌 46 : 337-348, 1998
- 2) Japanese FK506 Study Group : Phase III study of FK 506 in kidney transplantation. *Transplant Proc* 27 : 829-833, 1995
  - 3) Laskow DA, Vincenti F, Neylan JF, Mendez R, Matas AJ : An open-label, concentration ranging of FK506 in primary kidney transplantation: a report of the United States multicenter FK506 kidney transplant group. *Transplantation* 62 : 900-905, 1996
  - 4) Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabenese B, Klein B, Eigler FW, Heemann U, Pichlmayr RP, Behrend M, Vanrenterghem Y, Donck J, van Hooff J, Christiaans M, Morales JM, Andres A, Jhonson RWG, Short C, Buchholz B, Rehmert N, Land W, Schleibner S, Forsythe JLR, Talbot D, Neumayer HH, Hauser I, Ericzon BG, Brattstroem C, Claesson K, Muehlbacher F, Pohanka E : Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European tacrolimus multicenter renal study group. *Transplantation* 64 : 443-443, 1997
  - 5) Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS : A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 63 : 977-983, 1997
  - 6) 高橋公太 : 腎移植患者のフォローアップ, 第一版, p15, 日本医学館, 東京, 1998
  - 7) Nakakuki M, Yamasaki F, Shinkawa T, Kudo M, Watanabe M, Mizota M : Protective effect of human urinastatin against gentamicin-induced acute renal failure in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 174 : 104-111, 1996
  - 8) Yamasaki F, Ishibashi M, Nakakuki M, Watanabe M, Shinkawa T, Mizota M : Protective action of urinastatin against cisplatin nephrotoxicity in mice and its effect on the lysosomal fragility. *Nephron* 74 : 158-167, 1998
  - 9) Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, Croker BP, Demetris AJ, Drachenberg CB, Fugo AB, Furness P, Gaber LW, Gibson IW, Glotz D, Goldberg JC, Grande J, Halloran PF, Hansen HE, Hartley B, Harry PJ, Hill CM, Hoffman EO, Hunsicker LG, Lindblad AS, Marcussen N, Mihatsch MJ, Nadasdy T, Nickerson P, Olsen TS, Papadimitriou JC, Randhawa PS, Rayner DC, Roberts I, Rose S, Rush D, Salinas-Madrigal L, Salomon DR, Sund S, Taskinen E, Trpkov K, Yamaguchi Y : The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 55 : 713-723, 1999
  - 10) Saad R, Gritsch HA, Shapro R, Jordan M, Vivas C, Scantlebury V, Demetris AJ, Randhawa PS : Clinical significance of renal allograft biopsies with "borderline changes," as defined in the Banff Schema. *Transplantation* 64 : 992-995, 1997
  - 11) The Mycophenolate Mofetil Refractory Rejection Study Group : Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Refractory, Acute, Cellular Renal Transplant Rejection. *Transplantation* 61 : 722, 1996
  - 12) 高橋公太 : AOB血液型不適合移植. *移植* 33 : 145-160, 1998
  - 13) Ideura T, Muramatsu T, Higuchi M, Tachibana N, Hora K, Kiyosawa K : Tacrolimus / itraconazole interactions: a case report of ABO incompatible living-related renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* (in press)

(H 11. 12. 7 受稿 ; H 12. 1. 28 受理)