

タクロリムスは進行中の拒絶反応を抑えられるか

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

西岡 伯, 今西 正昭, 秋山 隆弘, 栗田 孝

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 奥山明彦教授)

小角 幸人, 高原 史郎

大阪府立病院泌尿器科 (部長: 佐川史郎)

伊藤喜一郎, 佐川 史郎

日本赤十字社和歌山医療センター泌尿器科 (部長: 大伴裕美子, 林 正)

東 義人, 大伴裕美子, 林 正

IS TACROLIMUS EFFECTIVE FOR ONGOING RENAL ALLOGRAFT REJECTION?

Tsukasa NISHIOKA, Masaaki IMANISHI, Takahiro AKIYAMA and Takashi KURITA

From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine

Yukito KOKADO and Shiro TAKAHARA

From the Department of Urology, Osaka University School of Medicine

Kiichiro ITO and Shiro SAGAWA

From the Department of Urology, Osaka Prefectural Hospital

Yoshito HIGASHI, Yumiko OTOMO and Tadashi HAYASHI

From the Department of Urology, Wakayama Red Cross Medical Center

Tacrolimus has already gained a high reputation as an induction-maintenance immunosuppressive therapy after kidney transplantation. Recently, it is being used as rescue therapy against rejection, and its effectiveness also appears to have been established to some extent. In this study, we evaluated the efficacy of Tacrolimus rescue therapy at 4 institutions in the Kinki District.

The subjects were 19 patients treated with Tacrolimus against rejection observed during immunosuppressive therapy using cyclosporin. Evaluation was made by classifying the patients into 6 with acute rejection that occurred within 3 months after transplantation (AR), 4 with late onset acute rejection that developed more than 3 months after operation (LAR), and 9 patients with chronic rejection (CR). In the AR group, many patients received combination therapy at the introduction of Tacrolimus, and the long-term outcome was satisfactory. Tacrolimus was effective in 2 (50%) of the 4 patients in the LAR group. The trough levels of Tacrolimus at its introduction were 10-15 ng/ml in the AR and LAR groups. Deterioration of the transplanted kidney function was prevented in 3 (50%) out of 6 patients in the CR group observed for less than 1 year, but it deteriorated in all 3 patients observed for 1 year or longer. The trough levels of tacrolimus at its introduction were 5-10 ng/ml in many patients in the CR group. The rescue therapy using Tacrolimus was effective against acute rejection but further follow-up is considered to be needed to evaluate its efficacy against chronic rejection.

(Acta Urol. Jpn. 44 : 369-372, 1998)

Key words: Tacrolimus, Renal allograft rejection

緒 言

近年, 新しい免疫抑制剤の開発によって腎移植の成績は著しく向上した。特に1970年代末に登場したシクロスポリンはその代表ともいえる薬剤であり, 移植医療に貢献したその功績はきわめて偉大である。そして

今日, さらに安全性と有効性の高い薬剤を求めて研究され, 登場したのがタクロリムスである。腎移植後の導入・維持免疫抑制療法としてタクロリムスはすでに高い評価を得ている。さらに最近では拒絶反応に対する救済的治療としての使用が試みられ, その効果もある程度実証されたものと思われるが, その変更法や時

Table 1. Rescue therapy with Tacrolimus in acute rejection cases

症例 (年齢-性別)	Donor	変更時期	変更前 拒絶反応	変更時 併用療法	投与量 (mg)	トラフ値 (ng/ml)	変更時 Cr. (mg/dl)	変更後 Best-Cr.	最終時 Cr. (mg/dl)	変更後 拒絶反応	観察期間
1 (14-M)	L	4週	+	MP	7	12	7.7	1.7	1.7	+	3年6カ月
2 (39-M)	L	4週	+	—	9	7.7	2.3	1.5	1.5	+	3年7カ月
3 (30-M)	L	4週	+	MP	8	8.6	3.7	1.5	機能廃絶	—	2年2カ月
4 (35-M)	L	9週	+	DSG	17	11	5.5	1.6	1.5	—	4年4カ月
5 (28-M)	L	1週	—	OKT-3	7 (iv)	?	1.7	1.2	1.2	+	5年
6 (27-M)	L	6週	+	—	8	15.2	HD	2.9	2.9	—	1年1カ月

Table 2. Rescue therapy with Tacrolimus in late onset acute rejection cases

症例 (年齢-性別)	Donor	変更時期	変更時 併用療法	投与量 (mg)	トラフ値 (ng/ml)	変更時 Cr. (mg/dl)	変更後 Best Cr.	最終時 Cr. (mg/dl)	観察期間
1 (33-F)	L	10年	—	8	12.9	4.6	3.8	6.1	1年
2 (39-F)	L	1年	—	10	7.4	2.3	2.2	2.2	1年
3 (26-M)	L	6カ月	—	12	19	2.9	2.7	2.9	1年
4 (42-F)	L	10カ月	—	9	5.1	3.0	3.0	4.4	1年7カ月

期などまだ検討を要する余地も多く残されている。そこで本著では、拒絶反応の治療を目的としてシクロスポリンからタクロリムスへの変更を行った症例についての経験を供覧し、その有用性を検討した。

対象と方法

近畿地区で腎移植を行っている中の4施設（大阪大学医学部泌尿器科，大阪府立病院泌尿器科，日本赤十字社和歌山医療センター泌尿器科，近畿大学医学部泌尿器科）で、拒絶反応の治療を目的として、シクロスポリンからタクロリムスへの変更を行った19例（死体腎4例，生体腎15例）を対象とした。19例の患者背景は、男性11例，女性8例で、年齢は14歳から49歳までで、平均33.5歳であった。拒絶反応の診断は臨床診断に加え、一部の症例には腎生検が行われていた。シクロスポリンからタクロリムスへの変更は simple switch 法によって行われたが、19例中2例に初期のみ静注で導入されたものが含まれる。検討は移植後3カ月以内に発生した急性拒絶反応（AR）6例，3カ月以降に発生した遅発型急性拒絶反応（LAR）4例，慢性拒絶反応（CR）9例に分類し評価した。観察項目は、変更時の併用療法，初回のタクロリムス投与量およびトラフ値，移植腎機能の評価として、血清クレアチニン値を変更時，変更後約1カ月以内の最低値，および観察最終時の値を検討した。観察期間は2カ月から5年で、平均1年9カ月であった。また各群の平均観察期間はARは3年8カ月，LARは1年2カ月，CRは11カ月であった。

結 果

1. AR 症例について (Table 1)

変更時期は2カ月以内で、うち4例は1カ月以内であった。変更理由は6例中5例が急性拒絶反応の再燃もしくは再発であり、初回の拒絶反応に対して変更を行ったのは1例であった。変更時ほかの急性拒絶反応治療を併用しているものは4例あり、タクロリムスの変更単独で治療を行ったのは2例であった。その単独で治療を行った2例のうち1例はその後の拒絶反応の発生もなく、安定した移植腎機能が維持されており著効を示した。ほかの5例については併用療法を行っていたり、変更後急性拒絶反応の再発をみているなど、タクロリムス単独の効果判定は困難であった。しかし、全例移植腎機能は変更後に著明な改善を示し、症例3のネフローゼ症候群の再発により2年2カ月後に機能廃絶した1例を除いた5例は、平均3年6カ月を経過した時点でも良好な腎機能が維持されていた。このことからARに対するタクロリムスの救済的治療の有効率は100%と考えられた。変更時のタクロリムスの投与量は8～17 mg/dayで、トラフ値は10～15 ng/mlが多かった。

2. LAR 症例について (Table 2)

変更時期は移植後6カ月から10年であった。全例タクロリムスへの変更単独で治療されており、初回の投与量は9～12 mg/dayでトラフ値は10～20 ng/mlであった。4例中2例は変更後観察時期が13カ月の時点で、変更時のクレアチニン値と同程度に安定してお

Table 3. Rescue therapy with Tacrolimus in chronic rejection cases

症例 (年齢-性別)	Donor	変更時期	変更時 併用療法	投与量 (mg)	トラフ値 (ng/ml)	変更時 Cr. (mg/dl)	変更後 Best Cr.	最終時 Cr. (mg/dl)	観察期間
1 (41-M)	L	2 年	—	12	?	2.4	2.5	HD	4 年
2 (49-F)	L	7 カ月	—	8	17.3	2.0	2.3	HD	1 年 1 カ月
3 (40-M)	L	1 年 6 カ月	—	10	7.9	2.9	2.7	3.3	1 年 1 カ月
4 (37-F)	L	2 年 6 カ月	—	6	6.7	2.0	1.7	1.7	3 カ月
5 (24-F)	C	10 年 1 カ月	—	6	3.6	3.0	2.3	3.3	9 カ月
6 (28-F)	C	9 年 10 カ月	—	4	5.7	6.0	6.0	HD	2 カ月
7 (37-M)	C	7 年 9 カ月	—	5	4.3	HD	HD	HD	7 カ月
8 (26-M)	L	5 年	—	1.5 (iv)	8.8	3.9	4.0	3.9	3 カ月
9 (41-F)	C	5 年 1 カ月	MP	14	15.9	2.7	2.9	2.7	2 カ月

り, 有効であったと考えられた.

3. CR 症例について (Table 3)

変更時期は移植後 9 カ月から 10 年であった. 併用療法はメチルプレドニゾロンのパルス療法が 2 例に行われていた. タクロリムスの初回投与量は 4~14 mg/day でトラフ値は 5~15 ng/ml であった. 9 例中 4 例は腎機能の増悪が防止され, 有効と判定し得るが, 観察期間が 2~3 カ月と短いものが多かった. 逆に 1 年以上観察しえた 3 例のうち 2 例に移植腎機能が廃絶しており, 無効であった.

考 察

シクロスポリンは筑波山の土壌より分離した放線菌, *Streptomyces tsukubaensis* によって産生される 23 員環のマクロライド系化合物であり, 強い免疫抑制効果をもっている. その免疫抑制の作用機序は, リンパ球の中で本剤が FK binding protein (FKBP) と結合し, さらにこの複合体が calcineurin に結合することによって, calcineurin のもつ脱リン酸化酵素活性を阻害することによる. その活性阻害は IL-2 遺伝子転写因子である NF-AT の核内移行を抑制する. つまりは, リンパ球の IL-2 産生が障害されることになり, 本剤は免疫抑制作用を発揮するのである¹⁾ またこの作用機序は, シクロスポリンのそれとときわめて類似しており, シクロスポリンは cyclophilin との複合体が calcineurin に結合することにより免疫抑制作用を示すことが知られている. この免疫抑制の作用機序がきわめて似ているシクロスポリンをタクロリムスに変更することによってなぜ進行中の拒絶反応を抑制できるのかは興味深い疑問である. 田山²⁾は, すでに進行しているラット異所性心移植の拒絶モデルにおいて, タクロリムスやシクロスポリンを短期間用いて救済的效果を検討したところ, タクロリムスを投与した群が最も生着期間の延長が認められたことを報告している. また in-vitro の研究では, Migita ら³⁾によって, タクロリムスは胸腺内や末梢血中において, T リンパ球の apoptosis を促進する効果が指摘されており,

シクロスポリンにはこの効果は認めなかったとしている. さらに, タクロリムスはシクロスポリンと異なり, その臨床治療濃度で native および primed 細胞障害性 T リンパ球の反応性を阻害するという報告も見られる⁴⁾ このように抗原認識相やエフェクター相の両者で, タクロリムスがシクロスポリンとは違った作用をもつ可能性が示唆されており, 前述の疑問を解明するための手がかりとなりそうである.

つぎに現在までに報告されているタクロリムス救済的治療のおもな臨床成績を述べる. Jordan ら⁵⁾によれば 169 例の腎移植患者に対し, 救済的治療としてシクロスポリンからタクロリムスへの変更を行ったところ, ステロイドパルス療法, ALG, OKT-3 等の治療に抵抗する急性拒絶反応の 78% に効果を示したと報告している. さらにアメリカ合衆国における多施設共同研究でも急性拒絶反応に対して同様の高い有効率が報告されている⁶⁾ また 1995 年のヨーロッパ移植学会で発表された同様の検討でも急性拒絶反応に対しては, 78% の成功率が示されている⁷⁾ 本邦においても高橋⁸⁾が救済的治療を積極的に行い, 急性拒絶反応に対しては有効率 64.3% と報告しており, 欧米と比較しても遜色のない成績といえよう. 自験成績も症例数は少ないが, AR と LAR を合わせた有効率は 80% であり, 諸家の成績と比較し矛盾のない結果であった. また変更時期に関する検討では, 移植後 6 カ月までとそれ以降にわけて評価したところ時期が早いほど高い成功率が示されており⁵⁾, 自験例も AR が 100% の有効率に対して LAR が 50% と下まわったことは, その説を裏付けるものといえる. つぎに慢性拒絶反応に対する諸家の報告では, ヨーロッパ多施設から 80% の成功率が示されている⁷⁾ 一方で, 本邦においては高橋⁸⁾が有効率は 33% であったとしており, かなりの差がみられる. 自験成績においても観察期間が数か月以内の例では増悪防止効果を示しているものもあるが, 1 年以上観察し得た 3 例はすべて機能が増悪していた. したがって慢性拒絶反応に対しては十分な観察期間の経過を待たなければならないが, 有効と評価する

にはまだ疑問が残ると言わざるを得ない。

最後に変更法に言及すれば自験例の変更時のトラフ値は AR と LAR で平均 11.0 ng/ml と他の報告⁵⁻⁸⁾の 15 ng/ml 前後と比較し若干低い傾向にある。しかし成績のうえでは孫色のないことから、急性拒絶反応の救済的治療時には併用療法を行いながらタクロリムスは維持期の至適トラフ値とされる 10 ng/ml 程度を保てば効果が得られるのではなかろうか。

結 語

タクロリムスを用いた救済的治療について、その有効性を検討した。急性拒絶反応に対しては、有効率 80% で、長期の予後も良好であった。慢性拒絶反応に対しては、長期の予後を考えると、本治療の抑制効果は否定的であった。

文 献

- 1) 奥原正国, 後藤俊男, 木野 亨, ほか: 免疫抑制剤タクロリムス (FK506) の発見と開発. 日農化会誌 **70** 3-10, 1996
- 2) 田山栄基: 心臓移植の移植免疫に関する研究—各種免疫抑制剤の Ongoing Rejection に対する有効性と作用機序—. 久留米医会誌 **56**: 1281-1293,

1993

- 3) Migita K, Eguchi K, Kawabe Y, et al.: FK506 augments activation-induced programmed cell death of T lymphocytes in vivo. *J Clin Invest* **96**: 727-732, 1995
- 4) Roelen DL, von Bree FPMJ, Schanz U, et al.: Differential inhibition of primed alloreactive CTLs in vitro by clinically used concentrations of Cyclosporine and FK506. *Transplantation* **56**: 190-195, 1993
- 5) Jordan ML, Naraghi R, Shapiro R, et al.: Tacrolimus rescue therapy for renal allograft rejection. -Five year experience. : *Transplantation* **63**: 223-228, 1997
- 6) Woodle SE, Thistlethwaite JR, Gordon JH, et al.: A multicenter trial of FK506 (Tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection. *Transplantation* **62**: 594-599, 1996
- 7) Heemann U: Rescue therapy with Tacrolimus. The European experience. *Congr Eur Soc Organ Transplant*. 7th. Satellite symp.: 10-11, 1995
- 8) 高橋公太, 太田和夫, 岩崎洋治, ほか: 腎移植における FK506 (Tacrolimus) の救済的治療試験成績. 移植 **29**: 682-697, 1994

(Received on March 13, 1998)

(Accepted on March 19, 1998)