

単施設における生体腎移植の三剤併用 免疫抑制療法の検討

京都大学大学院医学研究科 泌尿器病態学 (主任: 小川 修教授)

長濱 寛二, 山本 新吾, 吉田 浩士

中村英二郎, 伊藤 哲之, 木下 秀文

賀本 敏行, 奥野 博*, 小川 修

CLINICAL RESULTS OF IMMUNOSUPPRESSIVE TRIPLE THERAPIES IN LIVING-RELATED RENAL TRANSPLANTATION— A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Kanji NAGAHAMA, Shingo YAMAMOTO, Hiroshi YOSHIDA,

Eijiro NAKAMURA, Noriyuki ITO, Hidefumi KINOSHITA,

Toshiyuki KAMOTO, Hiroshi OKUNO and Osamu OGAWA

From the Department of Urology Graduate School of Medicine, Kyoto University

We reviewed the outcome of three methods employed for living-related renal transplantation (RTx) in our institution to assess triple immunosuppressive regimens. Between January 1989 and July 2003, a total of 35 living-related RTxs were performed at our institution. The immunosuppressive regimen given to 16 patients (group A) was cyclosporine (CsA), steroid and azathioprine (AZ) that given to 9 patients (group B) was tacrolimus (TAC), steroid and AZ and that given 9 patients (group C) was TAC, steroid and mycophenolate mofetil (MMF). Graft survival rate, serum creatinine, proteinuria, acute rejection, chronic allograft nephropathy (CAN), cytomegalovirus (CMV) infection and drug-induced nephropathy were investigated. There was no significant difference in graft survival rate among the three groups. Although serum creatinine levels (mg/dl) at 3 months post-transplant were 1.22 ± 0.37 in group A, 1.43 ± 0.14 in group B, 1.30 ± 0.34 in group C, respectively ($p < 0.05$; A vs. B), there was no significant difference at 1 year post-transplant. Frequency of proteinuria in groups A, B and C was 75.0, 50.0, 25.0%, respectively ($p < 0.05$; A vs. C). The incidences of acute rejection and CAN within 1 year post-transplant were, respectively, 56.3% and 43.8% in group A, 37.5% and 37.5% in group B; and, 25.0% and 12.5% in group C (NS). The incidence of drug-induced nephrotoxicity was 12.5, 50.0% and 37.5% in groups A, B and C, respectively ($p < 0.05$; A vs. B). The triple immunosuppressive therapy including calcineurin inhibitors, especially the regime of TAC, MMF, and steroids decreased the frequencies of proteinuria and rejections, which deteriorated the long-term outcome in living-related RTxs.

(Acta Urol. Jpn. 50: 605-610, 2004)

Key words: Living-related renal transplantation, Immunosuppressive triple therapy, Outcome, Calcineurin inhibitor, Mycophenolate mofetil

緒 言

京都大学泌尿器科において1974年に第1例目の生体腎移植術を施行して以来、約30年が経過した。初期にはアザチオプリン (AZ) とステロイド (Pred) の併用が主要な免疫抑制療法であったが、感染症や拒絶反応のため、短期間に移植腎機能を喪失する例も少なくなかった。1980年代にはカルシニューリン阻害剤 (CNI) であるシクロスポリン (CsA) を主軸とした免

疫抑制療法が普及し、各施設の報告と同様、当科においても腎移植の成績はめざましく進歩した。CNIは強力な免疫抑制作用を有する反面、副作用として腎毒性を生じうするため、拒絶反応を生じさせない範囲でその血中濃度を可及的に低く保つ工夫が必要である。そのため、CNIにPredと代謝拮抗剤を併用した三剤併用療法は、CNIを低濃度に抑えることができ、有効な免疫抑制療法として多くの施設で用いられている^{1,2)}。当科ではシクロスポリンを導入して以来、三種類の三剤併用免疫抑制療法を行ってきた。今回、移植腎の予後、拒絶反応、感染症、合併症の頻度につい

* 国立病院機構京都医療センター泌尿器科

てこれらの各免疫抑制療法における成績を比較検討したので報告する。

対象と方法

シクロスポリンを導入した1989年1月以来、2003年7月まで当科において施行した生体腎移植は合計35例である。これらをその導入免疫抑制療法に基づき、以下の3群に分け、後ろ向きに検討した。

A群: CsA+AZ+Pred 16例

B群: タクロリムス (TAC)+AZ+Pred 9例

C群: TAC + ミコフェノール酸モフェチル (MMF)+Pred 9例

Pred は、A、B、C群いずれにおいても同様で、移植手術日に 500~1,000 mg メチルプレドニゾロンを点滴静注で行い、術後1日目より 60 mg (A群) あるいは 50 mg (B、C群) のプレドニゾロンを経口で投与し、以後1週ごとに 10 mg ずつ減量し、3カ月後には維持量の 10 mg になるよう調整した。

AZ は移植術2日前より、2 mg/kg で開始し、2カ月で 75 mg、3カ月で維持量の 50 mg とした。MMF は術後1日目より 1 g、2日目より 2 g とし1カ月で 1.5 g、3カ月で維持量の 1 g とした。

CsA は移植手術の2日前より経口 6 mg/kg で開始し、前日に血中濃度を測定し各個人の生体利用率を求め、それに基づき術後の投与量を決定した。最初の2週間は RIA 法で測定した目標トラフ値が 200~250 ng/ml、2週間ごとに 50 ng/ml ずつ暫減し、3カ月後は 50~100 ng/ml、1年後には 30~50 ng/ml の維持量となるように投与量を調節した。

TAC は移植手術の2日前より経口 0.3 mg/kg で開始し、CsA と同様に血中濃度から各個人の生体利用率を求め、それに基づき術後の投与量を決定した。B群においては最初の2週間は ELISA 法による測定で目標トラフが 20~25 ng/ml、2週間ごとに 5 ng/ml ずつ暫減し、3カ月後は 10 ng/ml、1年後には維持量の 5 ng/ml となるように投与量を調節した。導入当初に TAC によると考えられた腎機能障害が比較的多く生じたため、B群の1999年8月から投与量を減じ、術後2週間でトラフを 15~20 ng/ml、2週間ごとに 5

ng/ml ずつ暫減し、3カ月後は 7 ng/ml、1年後には 5 ng/ml となるように維持した。

血液型不適合の症例はA群とC群にそれぞれ1例ずつあり、A群の症例では抗ヒトリンパ球ウマ免疫グロブリン (ALG) 20~30 mg/kg を手術当日より2週間併用した。C群の症例では三剤併用の免疫抑制療法を移植1週間前より開始した。いずれの症例においても、術前に血漿交換による抗体除去、術中に脾摘術が施行されている。

A、B、C各群の患者背景を表に示す (Table 1)。TAC は1997年11月より、MMF は2000年11月より導入した。B群において母から息子への生体腎移植が多かったためドナー、レシピエントの性に若干の偏りがあるが、それ以外の要素では各群間で有意な差はなかった。C群では術後2年に満たない症例が多いため、3群の比較においては術後1年までのパラメータで比較した。B群、C群に1例ずつ観察期間が1年に満たない症例があり、これらの症例は、生着期間と3カ月後の血清クレアチニン値以外の検討からは除外した。

移植腎機能の指標として生着率、移植後3カ月、1年における血清クレアチニン濃度、移植後1年における尿潜血、蛋白尿の有無を比較検討した。尿潜血、蛋白尿はテストテープ判定で1+ 以上を陽性例とした。移植腎生着に関しては血液浄化療法の再導入をもって移植腎機能喪失と判定した。

免疫抑制療法の効果について、移植後1年以内に急性拒絶反応、慢性移植腎症を生じた症例の割合を比較検討した。当科ではエピソード生検以外に、プロトコール生検を1時間後、3カ月後、1、3年後に施行し、1993年のバンフ分類に基づき結果を判定している。その腎生検所見と血中クレアチニン値、尿中FDP、白血球増加などの臨床所見から総合的に急性拒絶反応、慢性移植腎症を診断した。臨床的な急性拒絶反応に関しては、メチルプレドニゾロン 500~1,000 mg のパルス療法を3日間施行し、その後暫減しつつ3日間から1週間にわたって継続投与した。ステロイド抵抗性の急性拒絶反応には、抗ヒトリンパ球ウマ免疫グロブリン (ALG)、OKT3、またはグスベ

Table 1. Renal transplant donor and recipient characteristics

Group (total case number)	A (n=16)	B (n=9)	C (n=9)
Recipient age	28.0±5.8	28.6±6.6	40.1±12.4
Recipient sex	M:F=10:6	M:F=8:1	M:F=6:3
Donor age	57.0±6.9	53.3±4.1	54.0±9.5
Donor sex	M:F=8:8	M:F=1:8	M:F=4:5
HLA AB mismatch	1.6±0.5	1.2±0.8	1.4±1.2
HLA DR mismatch	0.6±0.5	0.7±0.5	1.0±0.7
Obsevation period (year)	7.4±3.0	3.3±1.4	1.2±0.8

M: male, F: female.

リムスを使用した。一方, プロトコル生検で急性拒絶反応が疑われているにもかかわらず, 臨床所見に変化を認めない場合には, subclinical rejection とし, その組織変化の程度により 250~500 mg のステロイドのミニパルス療法を3日間施行あるいは観察のみとした。このようなミニパルス療法を施行された subclinical rejection 例も急性拒絶反応陽性症例として今回の検討に含めた。

免疫抑制療法の副作用として, 移植後1年以内の薬剤性腎障害の頻度, サイトメガロウイルス (CMV) 感染症の頻度について比較検討した。薬剤性腎障害はプロトコル生検, エピソード生検の所見により判定した。CMV 感染症はアンチゲネミア法 (C7-HRP) で陽性細胞数が10個以上を陽性とした。CMV 感染症にはガンシクロビルを投与し, 症例によってはヒト免疫グロブリン製剤も追加した。また, 免疫抑制剤使用中の悪性腫瘍の発生に関しても検討した。

TAC, CsA 間のコンバージョンの症例は1例あったが, 今回の検討からは除外した。この症例ではTAC, ステロイド, AZ にて導入を行ったが, 難治性の高カリウム血症と糖尿病のために, 移植2カ月後にTAC からCsA へ変更され, 軽快を認めている。

生着率に関してはKaplan-Meier 法, 有意差検定にはLogrank test を用いた。血清クレアチニン濃度の有意差検定にはStudent's t-test を, 尿潜血, 蛋白尿, 急性拒絶反応, 慢性移植腎症, 薬剤性腎障害, CMV 感染症の頻度の有意差検定にはFisher's exact probability test を用いた。

結 果

1 移植腎機能について

全34例において死亡例は認めず, 移植腎の生着率においても移植腎機能喪失をA群, B群において各1例ずつ認めたのみで, 各群間に有意差は認められなかった (Fig. 1)。A群の移植腎機能喪失例は, 原疾患がIgA 腎症であった移植時26歳の男性で, 移植後2,

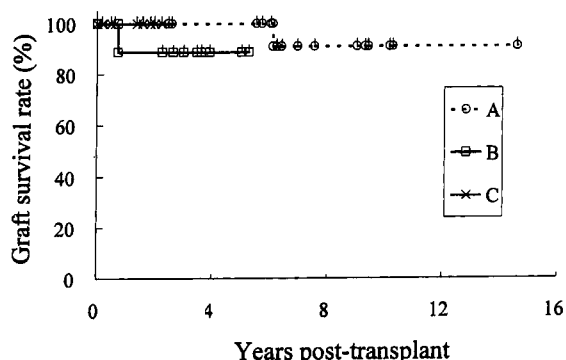


Fig. 1. Kaplan-Meier estimates of the survival of kidney transplants at Kyoto University Hospital.

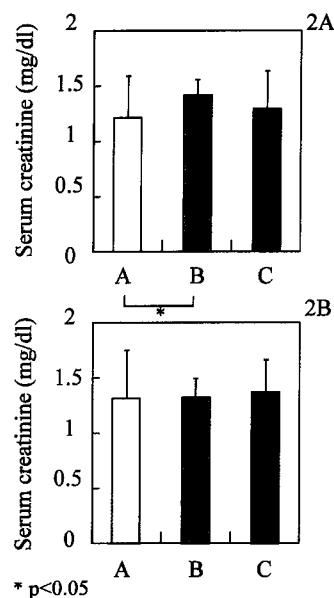


Fig. 2. Comparison of serum creatinine levels 3 months (2A) and one year (2B) post-transplant.

5, 8カ月目にそれぞれ急性拒絶反応を認めステロイドパルス療法を施行したが, 1年目に慢性移植腎症G II を認め, 術後6年で血液透析再導入となった。B群の移植腎機能喪失例は, 原疾患が巣状糸球体硬化症であった移植時29歳の男性で, 移植1週間後より1.65 g/日の著明な蛋白尿を認め, 腎生検にて移植腎に巣状糸球体硬化症の再発が認められた。ステロイド投与, 血漿交換など集中治療を施行したが, 蛋白尿のコントロールが困難で, 移植7カ月目に移植腎摘出に至った。

移植後3カ月における血清クレアチニン濃度はA, B, C各群それぞれ 1.22 ± 0.37 , 1.43 ± 0.14 , 1.30 ± 0.34 mg/dl でありA群とB群の間に有意差を認めたが, 移植後1年では 1.33 ± 0.43 , 1.34 ± 0.15 , 1.38 ± 0.29 mg/dl で有意差を認めなかった (Fig. 2)。各群における移植後3カ月と1年の間での血中クレアチニン値の比較も行ったが, 有意差はいずれの群においても認めなかった。

移植後1年における尿潜血の陽性率はA, B, C各群でそれぞれ62.5, 62.5, 50.0%であり, 各群間で有意差を認めなかった。尿蛋白の陽性率に関しては75.0, 50.0, 25.0%でA群とC群において有意差を認めた。

2. 免疫抑制療法の効果, 副作用について

移植後1年以内の急性拒絶反応はA, B, C各群でそれぞれ56.3, 37.5, 25.0%で, 慢性移植腎症は43.8, 37.5, 12.5%に認められたが, 統計学的にはいずれも有意差は認めなかった。C群では, 原疾患が逆流性腎症の30歳女性で, 移植後24時間で促進型急性拒絶反応を生じ, 血漿交換, ステロイドパルス,

OKT3 の投与にて腎機能の改善を認めた症例が1例あった。

移植後1年以内の薬剤性腎障害はA, B, C各群において、それぞれ12.5, 50.0, 37.5%で認められ、A群とB群の間で有意差を認めた。B群で認められた薬剤性腎障害4例のうち、1例は術後1年のプロトコール生検で、またその他の3例は術後3カ月のプロトコール生検でTACによる腎障害が指摘された。これら3例はいずれもTACの投与量を減量した結果、1年後のプロトコール生検ではTACによる腎障害の改善が認められた。

CMV感染症の頻度はA, B, C各群でそれぞれ、31.3, 25.0, 62.5%であり、統計学的には有意ではなかったがC群に多い傾向が見られた。

悪性腫瘍の発生はA群, B群に各1例ずつ認められた。A群では原疾患が慢性糸球体腎炎であった移植時33歳、男性に移植後11年で胃カルチノイド腫瘍を認め、胃全摘にて根治手術が可能であった。B群では原疾患が紫斑病性腎炎であった移植時24歳、男性に移植後4年で移植腎に腎細胞癌が発生した。この症例では腎部分切除術が施行され、現在、良好な移植腎機能が保たれている。

考 察

CNIが導入されて以降、腎移植の生着率は飛躍的に改善された。1983年のCanadian Multicentre Transplant Study Groupからの報告では、CsAが導入されてから腎移植の1年生着率は導入前の67%から84%と顕著に向上した³⁾とされている。しかし、同グループの報告でも3年生着率は導入前58%、導入後69%とその差は縮小⁴⁾している。これはCsAが急性拒絶反応の抑制においては優れた免疫抑制効果を有する一方で、腎毒性や血管攣縮、高血圧、高脂血症、耐糖能障害といった心血管系合併症のリスクファクターとなる副作用を有し、この副作用が直接的、間接的に移植腎障害を生じ、長期になるほどその影響が大きくなるためと考えられている²⁾。同じくCNIであるTACもCsAと同様の副作用を有するが、CsAに比較し、高脂血症の頻度が低いと報告されている⁵⁾。

TACは優れた免疫抑制効果を備えているが、至適血中トラフ濃度の範囲が狭く、個人による吸収の差が大きいため、CsA以上に厳重な血中濃度のモニタリングが必要⁶⁾とされている。今回のわれわれの検討においては、移植3カ月後の血清クレアチニン値について、3群の中でもB群が有意に高値であった。B群においてTACによる腎障害が移植3カ月後プロトコール生検で多く認められたことを考慮すると、TACを導入した当初、現在よりもトラフが高めに設定されていたため、TACによる副作用がこのクレアチニン高

値の原因の1つであると推測される。

欧米ではCsAによる腎障害の割合が20~83%と報告されている^{7,8)}のに対し、われわれの検討では、A群におけるCsAによる腎障害の頻度は12.5%と低値であった。当時CsAは、三剤併用においても移植後3カ月では、RIA法によるトラフで150~400 ng/mlに設定されていることが多かった⁹⁾。しかし当科では、移植後3カ月で50~100 ng/mlと他施設に比較し、低めに設定されていたため、CsAによる腎障害が軽度であったと考えられる¹⁰⁾。その反面、有意ではなかったが、急性拒絶反応もB群, C群に比較しA群に高率に認められている。

現在、当科では生体腎移植において主にC群の方法で導入を行っている。今回の検討に示すように、MMFを導入してから、急性拒絶反応や慢性移植腎症の頻度は減少傾向にあり、また移植後1年の蛋白尿陽性率も有意に低下している。これらの結果は、このTAC, MMF, ステロイドの三剤併用免疫抑制療法が生体腎移植の長期成績のさらなる向上に寄与する可能性を示唆している。CNIとしてCsAとTACのどちらを選択するかは各施設のプロトコールおよびレシピエント個々の背景に依存している。移植後1年の成績において拒絶反応の頻度、重症度のどちらもCsAに比較しTACの方が低いとの報告が多く^{11,12)}、本邦においても、TACを基礎としたプロトコールで生体腎移植856例、献腎移植151例が施行され、3年生着率90.4%と優れた成績が報告されている¹³⁾。その他の免疫抑制剤との併用に関しても、TAC, MMF, Predの三剤併用免疫抑制療法について多くの優れた成績が報告されている^{14,15)}。一方、CsAの従来の経口製剤サンディミュン®は、消化管吸収において胆汁酸分泌量や食事の影響を受けやすく、個体内・個体間で吸収の差を生じる例が認められたが、ネオール®は、このような背景を克服するために開発されたマイクロエマルジョン製剤で、吸収に及ぼす胆汁酸分泌量や食事の影響を減少し、安定した吸収を可能にしている¹⁶⁾。ネオール®が使用されるようになって以降、海外ではCsAの優位性を示す報告もある¹⁷⁾。このようにCNIとしてCsAとTACのどちらが適切であるかは個々の症例に依存しており、今回のわれわれの検討においても一概に結論することはできない。

比較的新しい免疫抑制剤であるMMFはミコフエノール酸(MPA)にmorpholinoethylをエステル結合させたプロドラッグである¹⁸⁾。経口投与により吸収された後、速やかにMPAに加水分解される。細胞の核酸合成にはde novo経路とサルベージ経路の2つのプリン合成経路があるが、ヒトリンパ球の核酸合成はおもにde novo経路に依存している。そしてMPAはde novo経路のイノシンモノフォスフェイト

脱水素酵素を可逆的に阻害するため、AZ と異なり、リンパ球の核酸合成を特異的に阻害する。このため MPA は、核酸合成をサルベージ経路にも依存している多形核白血球や線維芽細胞などのリンパ球以外の細胞における核酸合成には影響しないとされている¹⁹⁾。このような特性から MMF は腎移植をはじめ様々な臓器の移植医療に急速に普及し、拒絶反応の抑制に優れた成績が報告されてきた²⁰⁾。腎毒性を有する CNI を中止する、または減量する目的で用いられることも多く、このような併用療法に関しても腎移植患者を対象とした大規模な無作為試験において、TAC とステロイドの併用よりも TAC とステロイドに MMF を併用した方が拒絶反応の発生率が低かった¹⁵⁾と報告されている。

このように MMF は拒絶反応の抑制に優れた性質をもつ反面、副作用として消化器障害や CMV 感染症の発現率が高いと報告されている²¹⁾。消化器障害として難治性の下痢、消化管潰瘍、腹痛などが認められるが、この機序は MMF を併用することにより免疫抑制作用が増強する結果、消化管の易感染性が増大することや、MPA が消化管上皮に高い濃度で存在する結果、腸管絨毛萎縮を生じさせることによると推察されている²¹⁾。当科においても、通常よく用いられる整腸薬や抗コリン剤では効果がなく、半夏瀉心湯を用いてようやく改善した難治性の下痢の症例が今回の 9 例の内、3 例に認められた。

一方、CMV 感染症に関しても MMF を開始してからその頻度が高くなっているだけでなく、組織浸潤型の CMV 感染症が増加している²²⁾と報告されている。

長期の移植腎機能には、拒絶反応の頻度だけでなく、感染症、内分泌代謝、循環器機能など全身のさまざまな要因がかかわるため、MMF の導入が生体腎移植の長期成績を向上させると結論するにはさらなる検討が必要である。また今回の検討は後ろ向きであり、A、B、C 各群の施行時期が異なっているため、免疫抑制療法以外の条件も異なっており、この結果のみで免疫抑制療法の優劣を断定することはできない。たとえば C 群に蛋白尿の頻度が少ないのは、レニンアンギオテンシン拮抗薬の応用による免疫抑制療法以外の移植腎機能温存を目的とした治療法の関与²³⁾も考えられる。今後も、免疫抑制剤の投与量の設定や経過の追跡を慎重に行うことによって副作用の軽減に努めるだけでなく、移植腎機能の温存を目的とした非免疫学的な治療も工夫することにより、さらに生体腎移植の長期成績の向上が得られることを期待する。

結 語

生体腎移植において三種類の三剤併用免疫抑制療法

の成績を検討した。TAC、MMF、ステロイドの併用療法は、拒絶反応や蛋白尿の陽性率が低く、長期成績の改善に寄与する可能性が示唆されたが、CMV 感染症や消化器障害の副作用が多く、これらを防ぐ工夫が必要である。

参 考 文 献

- 1) 小野佳成 : 免疫抑制療法. 腎移植マニュアル. 東間 紘, 大島伸一, 長谷川昭編. 第 1 版, pp 23-37, 中外医学社, 東京, 1993
- 2) Morris PJ and Russell C: Cyclosporine. In: Kidney Transplantation. Edited by Morris PJ, 5th ed, pp 227-249, WB Saunders Company, New York, 2001
- 3) Canadian Multicentre Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. N Engl J Med **309**: 809-815, 1983
- 4) Canadian Multicentre Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. N Engl J Med **314**: 1219-1225, 1986
- 5) Kulkarni S, Kopelan A and Woodle ES: Tacrolimus therapy in renal transplantation. In: Kidney transplantation. Edited by Morris PJ, 5th ed, pp 251-262, WB Saunders Company, New York, 2001
- 6) Takahara S, Kokado Y, Sonoda T, et al.: Monitoring of FK506 blood levels in kidney transplant recipients. Transplant Proc **26**: 2106-2108, 1994
- 7) Tilney NL, Milford EL, Araujo JL, et al.: Experience with cyclosporine and steroids in clinical renal transplantation. Ann Surg **200**: 605-613, 1984
- 8) Simmons RL, Carafax DM, Strand M, et al.: Management and prevention of cyclosporine nephrotoxicity after renal transplantation: use of low doses cyclosporine, azathioprine and prednisone. Transplant Proc **17**: 266-275, 1985
- 9) Klintmalm P, Sawe J, Magnusson A, et al.: Cyclosporine plasma levels in renal transplant patients. Transplantation **39**: 132-137, 1985
- 10) 奥野 博, 山本新吾, 小川 修, ほか: 低用量シクロスポリン維持療法の検討. 第34回日本腎移植臨床研究会抄録集. 落合武徳編. 第 1 班, p 78, 日本腎移植臨床研究会, 京都, 2001
- 11) Pirsch JD, Miller J, Filo RS, et al.: A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. Transplantation **63**: 977-983, 1997
- 12) Mayer AD, Dmitrevski J, Squifflet JP, et al.: Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. Transplantation **64**: 436-443,

- 1997
- 13) Japanese Tacrolimus Study Group : Outcome of 3 years of immunosuppression with tacrolimus in more than 1,000 renal transplant recipients in Japan. *Transplantation* **75**: 199-204, 2003
 - 14) Sola R, Diaz JM, Alcaraz A, et al. : Tacrolimus in induction immunosuppressive treatment in renal transplantation: comparison with cyclosporine. *Transplant Proc* **35**: 1699-1700, 2003
 - 15) 打田和治, 富永芳博, 両角國男, ほか : 新規腎移植患者におけるネオオーラルの AUC₀₋₄ モニタリングの実際. *今日の移植* **13**: 513-520, 2000
 - 16) Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, et al. : A prospective randomized trial to compare tacrolimus and prednisone with and without mycophenolate mofetil in patients undergoing renal transplantation: first report. *J Urol* **160**: 1982-1985, 1998
 - 17) Bunnapradist S, Daswani A and Takemoto S : Graft survival following living-donor renal transplantation: comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* **76**: 10-15, 2003
 - 18) Lee W : Bioavailability improvement of mycophenolic acid through amino ester derivatization. *Pharm Res* **7**: 161-166, 1990
 - 19) 堀 誠司, 落合武徳 : 新しい免疫抑制剤. *医のあゆみ* **196**: 983-986, 2001
 - 20) Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, et al. : Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation* **63**: 39-47, 1997
 - 21) Behrend M : Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil-aetiology, incidence and management. *Drug Saf* **24**: 645-663, 2001
 - 22) Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, et al. : Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clin Transpl* **14**: 136-138, 2000
 - 23) Pascual M, Theruvath T, Cosimi AB, et al. : Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* **346**: 580-590, 2002

(Received on March 1, 2004)
(Accepted on June 15, 2004)