

特集：腎臓学この一年の進歩

腎移植の免疫抑制薬

西 慎一

はじめに

脳死移植法案の改正案の実施が 2010 年の 7 月から始まり、脳死患者が出現した場合、本人の意思表示が不明であっても家族の同意のみで脳死患者がドナーとなりうることとなった。この法案改正実施以降、ドナー件数が急速に伸びている。このペースが持続するようであれば、日本の腎移植件数は飛躍的に増加することと期待される。このような現状のなかで、移植臓器の長期生着と移植患者の長期生存のために優れた免疫抑制薬の登場が望まれている。免疫抑制薬は諸刃の剣であるため、優れた薬剤の効能のみならず、安全性や副作用の軽減も追及されなければならない。このあたりを中心に、腎移植における免疫抑制薬の最近の話題を紹介したい。

現在の基本的な免疫抑制薬の使用法と拒絶反応

近年の免疫抑制薬の基本的な使用方法についてまず記載する。現在では、カルシニューリン阻害薬、副腎皮質ステロイド薬(以下、ステロイド薬)、代謝拮抗薬(ミコフェノール酸モフェチルなど)、これに加えて抗体製剤である抗 CD25 モノクローナル抗体を移植直後に使用するのが一般的である。血液型不適合腎移植では、これに加えて抗 CD20 モノクローナル抗体を使用する。

腎移植の免疫抑制薬は、組織学的には尿管管炎や間質細胞浸潤を示す T 細胞関連拒絶反応(T cell mediated rejection)と、組織学的には血管炎を呈する抗体関連拒絶反応(antibody mediated rejection)を抑制するために使用される(図 1)。シクロスポリン、タクロリムスなどのカルシニューリン阻害薬は T 細胞抑制に働く。代謝拮抗薬は T 細胞、そ

して B 細胞抑制に用いられている。ステロイド薬も T 細胞と B 細胞の双方の抑制に働いていると考えられている。CD25 は分子量 55 kDa の単鎖糖蛋白で、T 細胞から産生される IL-2 の低親和性レセプタ(IL-2R α)で、これを抑制することで T 細胞抑制に働く。CD20 抗原(Bp35)は B 細胞表面にある膜貫通型の糖鎖含有蛋白で、これに対する抗 CD20 モノクローナル抗体(リツキシマブ)は B 細胞の抑制に働く。

T 細胞抑制と B 細胞抑制に働く免疫抑制薬を組み合わせることで、T 細胞関連拒絶反応と抗体関連拒絶を抑制している。一般的な腎移植では、カルシニューリン阻害薬、ステロイド薬、代謝拮抗薬、抗 CD25 モノクローナル抗体の組み合わせで、通常の T 細胞関連拒絶反応はほとんど抑制することができる。ABO 不適合腎移植あるいは抗ドナー抗体陽性レシピエントなどのハイリスク症例の移植では、抗体関連拒絶反応が起こる確率が高い。このような場合は、上記のレジメに加えて、移植前の血漿交換などを利用した抗体除去療法に加え、抗体産生抑制を目的に抗 CD20 モノクローナル抗体を移植前に使用する。また、移植後に抗体関連拒絶反応が発生した場合も、レスキュー治療として抗 CD20 モノクローナル抗体を使用する。

カルシニューリン阻害薬の話題

1. タクロリムス水和物徐放性カプセル

基本的な免疫抑制薬であるカルシニューリン阻害薬の一つであるタクロリムス(商品名：プログラフ®)の徐放性薬剤(商品名：グラセプター®：一般名 タクロリムス水和物徐放性カプセル)が登場し、その成績が腎移植でも評価されつつある。本邦では 2008 年に製造承認された後、腎移植における初期使用での評価データが蓄積されつつある。

徐放性薬剤が開発された理由の一つとして免疫抑制薬の「飲み忘れ」防止があげられる。長期生着に対して最も重要

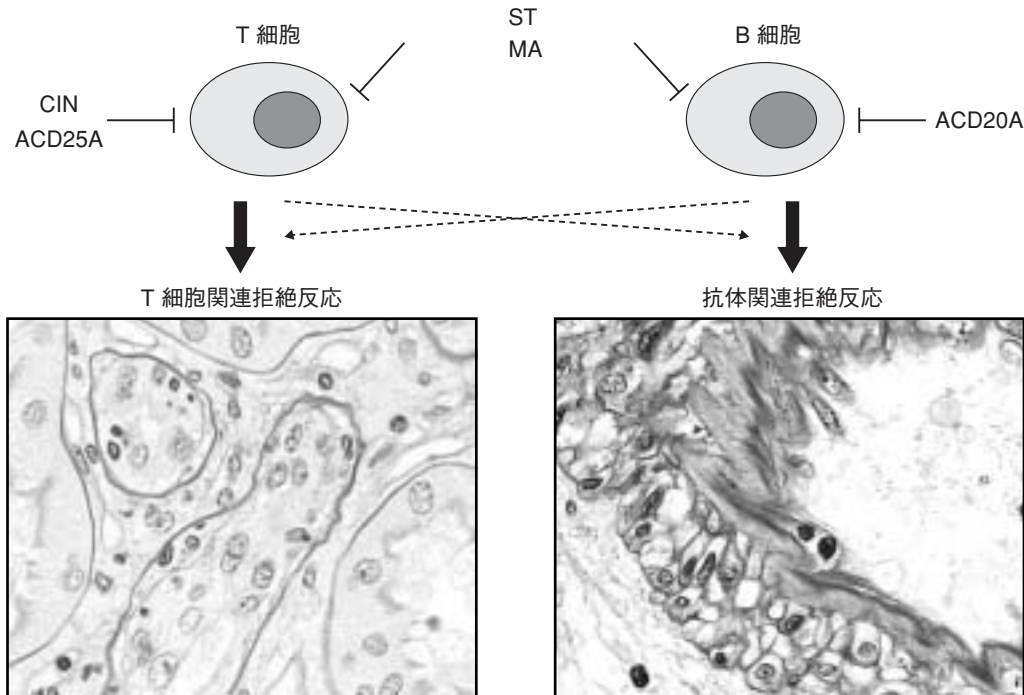


図 1 免疫抑制薬の作用と拒絶反応機序

CIN：カルシニューリン阻害薬，ST：副腎皮質ステロイド薬，MA：代謝拮抗薬，ACD25A：抗 CD25 モノクローナル抗体，ACD20A：抗 CD20 モノクローナル抗体

なことは拒絶反応の抑制であるが、拒絶反応が起こる背景には、患者の薬剤飲み忘れがかなりあるといわれている。従来のカルシニューリン阻害薬であるタクロリムスあるいはシクロスポリンは、1日2回服用が原則である。朝は内服できても夕方の内服を忘れる患者が意外と多い。そこで、1日1回の内服でよいタクロリムスの徐放性カプセルが開発された。徐放性薬剤に変更すると薬剤コンプライアンスが上がるという報告されている¹⁾。

また徐放性薬剤であるので、薬剤ピーク値が低く抑えられる。そのためにタクロリムスのもつ副作用の軽減にもつながると期待されている。タクロリムスには、高血圧、血糖上昇、脂質代謝異常、心筋障害などの副作用がある。Meçule ら²⁾は、徐放性タクロリムスに変更した場合、従来の1日2回服用と比較して有意な血糖値と中性脂肪の低下がみられたとしている。徐放性タクロリムスと従来のタクロリムスでの、拒絶反応、腎機能保持に関するデータ比較も報告されているが、少なくとも移植後3~4カ月程度の短期間では、両群に大きな差はない。Andrés ら³⁾の検討では、徐放性タクロリムス群、従来のタクロリムス群で、急性拒絶反応がそれぞれ10%と13%にみられ、平均血清クレアチニン値も1.3 mg/dLと1.45(0.4) mg/dLであった。

本邦での使用経験の学会発表などをみると、同じトラフ

レベルを目標とすると、拒絶反応出現率と血清クレアチニンに有意差はないものの、徐放性タクロリムスのほうが従来のタクロリムスよりAUCが高くなる傾向があると報告されている⁴⁾。また別の報告では、AUCとトラフ濃度の相関係数は0.864と非常に良いが、低いトラフ濃度にもかかわらず非常に高いCmaxを呈する症例が存在したことを警告している⁵⁾。症例によっては徐放性タクロリムスでも腎毒性が出現することが懸念される。通常タクロリムス使用例と比較して、サイトメガロウイルス(CMV)アンチゲネミアの陽性率が高いのではないかという報告もある。

2. シクロスポリンのT細胞抑制外作用

シクロスポリンは、カルシニューリン阻害薬として移植免疫抑制薬としては歴史のある薬剤である。最近では、T細胞抑制以外の新しい効能が報告され注目されている。その一つが糸球体足細胞に対する直接的作用である⁶⁾。シクロスポリンはカルシニューリン依存性のシナプトポジン脱リン酸化を抑制することで、シナプトポジンの安定化に寄与する。そのおかげで、足細胞のアクチン系細胞骨格を安定させ蛋白尿抑制効果があるのではないかとわれ始めた。また、シクロスポリンやタクロリムスなどのカルシニューリン阻害薬は、ERストレスにも関与することが明らかになってきた⁷⁾。シクロスポリンはERにおける

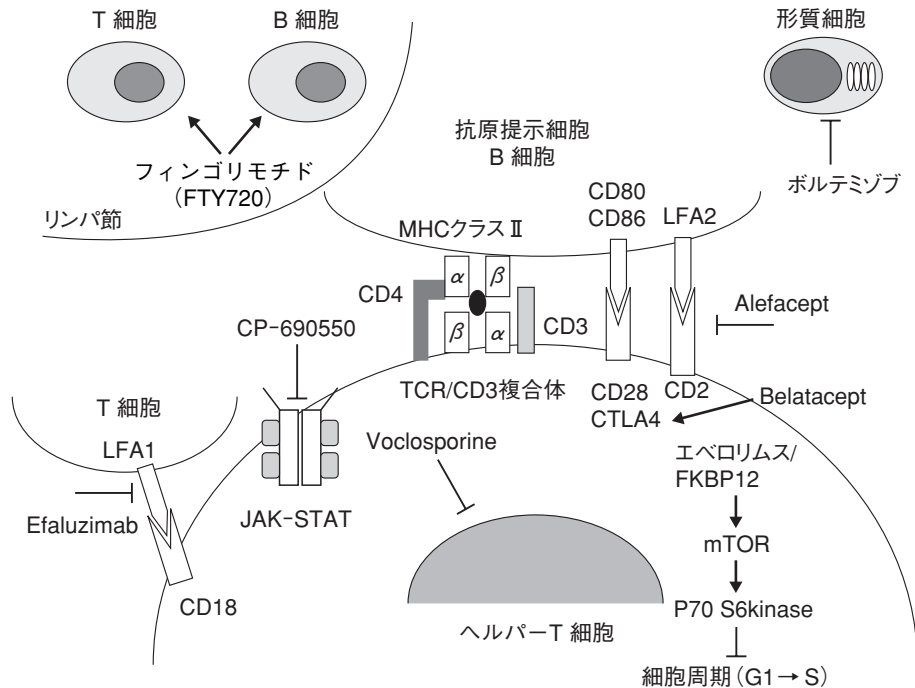


図 2 新たに登場してくる免疫抑制薬とその作用機序

unfolded protein release (UPR) を惹起し、TNF α レセプターが刺激され I- κ B, NF- κ B が活性化される経路を抑制する。カルシニューリン阻害薬は、尿細管上皮細胞からの MCP-1 産生抑制にも働くが⁸⁾、その機序として ER ストレスの誘導と UPR が関与しているのではないかと推測されている。また、シクロスポリンの腎毒性に関する機序解明においても、この ER ストレスによるアポトーシス誘導が関与しているとする研究もみられる。

このような研究から、免疫系細胞以外への影響も明らかになりつつあるが、シクロスポリンのポジティブな作用とネガティブな作用の両面性が解き明かされつつある。

新しい作用の免疫抑制薬

1. mTOR 阻害薬

腎移植の現場で新しい免疫抑制機序を有する薬剤が登場しつつあるが、その一つが mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害薬であるエベロリムス (RAD-001) である。現在、本邦でも第 3 相の臨床試験が進行中である。エベロリムスはシロリムス (別名ラパマイシン) の誘導体であり、免疫抑制薬あるいは抗癌薬として海外ではすでに使用されている。免疫抑制薬としては商品名：サーティカン®として、腎細胞癌治療薬としては商品名：アフィニトール®として販売されている。本薬剤は細胞内での信号伝達系を阻害す

る。エベロリムスは FKBP12 に結合しエベロリムス/FKBP12 複合体を形成する。この複合体が mTOR に結合し、その下流にある P70 S6kinase の活性を阻害し、G1 期から S 期への細胞周期の移行を阻害する。これにより活性化 T 細胞の増殖が障害される。平滑筋に対する増殖抑制作用もあり、薬剤融出性の冠動脈ステントにも用いられている。副作用としては脂質代謝異常が知られている。その他、創傷治癒の遅延なども報告されているが⁹⁾、比較的副作用が少ない薬剤である。

本薬剤をカルシニューリン阻害薬と併用して使用することで、カルシニューリン阻害薬を減量あるいは中止して、腎毒性の軽減を図れるのではないかと期待されている。同様の薬剤であるラパマイシンも、カルシニューリン阻害薬にみられる腎毒性がないことから、海外ではカルシニューリン阻害薬減量のために使用されている。エベロリムスを併用し、早期にカルシニューリン阻害薬を中止することで、1 年後の eGFR が有意に高値に保たれ (エベロリムス群 vs. シクロスポリン群：87.7 \pm 26.1 vs. 59.9 \pm 12.6 mL/min；p<0.001)、CKD ステージ 3 以上の症例を減少させることに成功したとする報告がある¹⁰⁾。このようなカルシニューリン阻害薬の減量あるいは中止を目論む試験が現在前向きに進行している¹¹⁾。

その他、エベロリムスは感染制御の点でも期待されている。低用量のシクロスポリン治療との併用療法で、拒絶反

応出現率を増加することなくサイトメガロウイルス感染のリスクを低減することができたとする報告がある¹²⁾。

2. ボルテゾミブ

プロテアソーム阻害活性作用を有するボルテゾミブ(商品名:ベルケード[®])は、新しい作用機序を有する抗癌薬として、骨髄腫の治療に認可されている。近年、ボルテゾミブが抗体関連拒絶反応の抑制に有効ではないかと期待されている。プロテアソームは生体細胞に普遍的に存在する酵素複合体で、細胞内で不要になった蛋白質を分解する重要な役割を担っている。プロテアソームによる蛋白質分解は、細胞周期に深くかかわっている。骨髄腫などの腫瘍細胞に対しては、プロテアソーム阻害はアポトーシスを誘導することが報告されている。その機序としては、ボルテゾミブは I- κ B の分解を抑制することにより、NF- κ B の活性化を抑制し、その結果、骨髄腫細胞をアポトーシスへ導くと考えられている¹³⁾。

抗体関連拒絶反応は、ドナー HLA に対する抗ドナー抗体が血管内皮細胞を攻撃することで発症する。一般に急速な血栓形成と血管炎症状が出現し、グラフト機能の低下を招く。腎移植後の急性拒絶反応において抗体関連拒絶反応は最も警戒しなければならない拒絶反応である。この抑制に関して、B 細胞抗体であるリツキシマブが有効とされていたが、抗体産生を行うのは形質細胞である。B 細胞抑制のみでは十分ではないこともある。このような観点からは、形質細胞の抑制に働くボルテゾミブは抗体関連拒絶反応の予防あるいはレスキュー薬として大いに期待される。

Everly ら¹⁴⁾は、ボルテゾミブの使用により、抗体関連拒絶所見を有する症例の拒絶反応からの回復に成功し、かつ抗ドナー抗体の抑制にも成功したとしている。ただし、副作用としては血小板減少と下痢、吐き気などの消化器症状が報告されている。Walsh ら¹⁵⁾も同様の報告をしているが、一度ボルテゾミブを中止した後、消失していた抗ドナー抗体が再び上昇し、再度のボルテゾミブ使用により抗ドナー抗体の消失に成功したとしている。昨今の本邦の腎移植関連の学会や研究会でも、ボルテゾミブの使用で抗体関連拒絶反応症例をレスキューできたという報告が散見される。

3. フィンゴリモイド (FTY-720)

フィンゴリモイド (fingolimod: FTY720) は免疫調節薬とも呼ばれる免疫抑制薬である。リンパ球がリンパ節から体液中に出るのを妨げて免疫を抑制する。つまり、リンパ節へのホーミングを促進する薬剤である。漢方薬としても使用される冬虫夏草菌の一種 *Isaria sinclairii* に含まれる成分ミリオシン (myriocin, ISP-1) に免疫抑制効果が見出され

たことから、この化合物の構造を参考にして新たに合成された薬剤である。

構造的にはスフィンゴシンのアナログであり、スフィンゴシンキナーゼによりリン酸化され、スフィンゴシン-1-リン酸受容体の一つである S1PR1 に結合してアゴニストとして働くと考えられている。米国などでは、多発性硬化症に対する治験が行われた後、この疾患の治療薬として認可されている。自己免疫疾患への適用も考えられている。実験的には regulatory T 細胞の抑制にも関与することが示唆されている¹⁶⁾。

免疫抑制力は決して強い薬剤ではないが、腎移植における拒絶反応抑制能を期待して治験が行われたが、十分な臨床効果がないと判断された経緯がある。

海外で検討されている免疫抑制薬

その他、海外で検討されている新しい免疫抑制薬がいくつかある¹⁷⁾。シクロスポリンの誘導体である Voclosporine (ISA247) の治験も進んでいる。シクロスポリンより腎毒性が低いことが期待されている。protein kinase C 阻害薬 Sotrastaurin (AEB071)、JAK3 阻害薬 (CP-690550) など、炎症反応と関連する細胞内シグナル伝達系の阻害薬の治験も進行している。CTLA-4 抗体である Belatacept は、T 細胞の副刺激経路を刺激する抗体製剤であるが、すでに海外で使用されている Abatacept とは別に、これも治験が行われている。Alefacept や Efaluzimab などは T 細胞の接着を抑制する抗体製剤である。このように数々の治験が進行しており、続々と新しい薬剤が登場してくる可能性がある (図 2)。

その他の話題：再発性腎炎とリツキシマブ

腎移植の長期生着に関して、再発性腎炎の抑制も大きな課題である。特に、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の再発予防が問題である。再発した場合はグラフトロスに至る可能性が高いためである。今までは術前の血漿交換などで再発予防をしていたが、十分な効果があるとは言えなかった。小児の難治性 FSGS の治療としてリツキシマブが有効であることが報告されている。もともと、T 細胞異常が原因ではないかと考えられていた FSGS に、抗 B 細胞抗体であるリツキシマブが有効であることには驚きもあるが、ステロイド薬とシクロスポリンなどの併用療法でも効果がない症例で、リツキシマブが尿蛋白減少に有効であったことが報告されている。

このような知見から、原疾患が FSGS である症例に、腎移植前に再発予防を期待して移植前にリツキシマブを使用する、あるいは再発後にリツキシマブを使用する治験の報告が散見される¹⁸⁾。効果が確認されたとする論文もあるが、無効であるとする論文もある¹⁹⁾。今後、短期的あるいは長期的な有効性の確認が必要な新しい治療法である。特に、使用量や使用回数についても検討が必要である。

おわりに

腎移植において最近話題となっている免疫抑制薬について解説した。薬剤の有効性が追求されるなかで、免疫反応のあらゆる部分の抑制と刺激が標的となっていることがわかる。有効性もさることながら、副作用あるいは予想外の作用についても今後注意を払わなければならない。

文 献

1. Alloway R, Steinberg S, Khalil K, Gourishankar S, Miller J, Norman D, Hariharan S, Pirsch J, Matas A, Zaltzman J, Wisemandle K, Fitzsimmons W, First MR. Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice daily Prograf-based regimen to a once daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplant Proc* 2005 ; 37 : 867-870.
2. Meçule A, Poli L, Nofroni I, Bachetoni A, Tinti F, Umbro I, Barile M, Berloco PB, Mitterhofer AP. Once daily tacrolimus formulation : monitoring of plasma levels, graft function, and cardiovascular risk factors. *Transplant Proc* 2010 ; 42 : 1317-1319.
3. Andrés A, Delgado-Arranz M, Morales E, Dipalma T, Polanco N, Gutierrez-Solis E, Morales JM, Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E. Extended-release tacrolimus therapy in *de novo* kidney transplant recipients : single-center experience. *Transplant Proc* 2010 ; 42 : 3034-3037.
4. 竹内裕紀, 中村有紀, 濱 耕一郎, 虎石竜典, 高野公德, 横山卓剛, 今野 理, 阿部雄太, 岩本 整, 葦澤龍人, 平野俊彦, 川口 崇, 畷崎 榮, 奥山 清, 島津元秀. グラセプターはプログラフより至適トラフ値が低い可能性がある—血中トラフレベル下面積(AUTL)/AUCに基づく比較解析—. *移植* 2010 ; 45 : 185.
5. 西村憲二, 惣田哲次, 山中和明, 平井利明, 岸川英史, 市川靖二. 当院においてグラセプター®を使用した新規腎移植5症例の検討. *腎移植・血管外科* 2009 ; 21 : 4-10.
6. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, Chang JM, Choi HY, Campbell KN, Kim K, Reiser J, Mundel P. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008 ; 14 : 931-938.
7. Kitamura M. Induction of the unfolded protein response by calcineurin inhibitors : a double-edged sword in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 6-9.
8. Han SW, Li C, Ahn KO, Lim SW, Song HG, Jang YS, Cho YM, Jang YM, Ghee JY, Kim JY, Kim SH, Kim J, Kwon OJ, Yang CW. Prolonged endoplasmic reticulum stress induces apoptotic cell death in an experimental model of chronic cyclosporine nephropathy. *Am J Nephrol* 2008 ; 28 : 707-714.
9. Røine E, Bjørk IT, Oyen O. Targeting risk factors for impaired wound healing and wound complications after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010 ; 42 : 2542-2546.
10. Masetti M, Montalti R, Rompianesi G, Codeluppi M, Gerring R, Romano A, Begliomini B, Di Benedetto F, Gerunda GE. Early withdrawal of calcineurin inhibitors and everolimus monotherapy in *de novo* liver transplant recipients preserves renal function. *Am J Transplant* 2010 ; 10 : 2252-2262.
11. Goralczyk AD, Schnitzbauer A, Tsui TY, Ramadori G, Lorf T, Obed A. A therapeutic exploratory study to determine the efficacy and safety of calcineurin-inhibitor-free *de-novo* immunosuppression after liver transplantation : CILT. *BMC Surg* 2010 ; 9 : 10-15.
12. Pape L, Offner G, Kreuzer M, Froede K, Drube J, Kanzelmeyer N, Ehrich JH, Ahlenstiel T. *De novo* therapy with everolimus, low-dose ciclosporine A, basiliximab and steroid elimination in pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010 ; 10 : 2349-2354.
13. Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, Palombella VJ, Elliott PJ, Adams J, Anderson KC. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 3071-3076.
14. Everly JJ, Walsh RC, Alloway RR, Woodle ES. Proteasome inhibition for antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant* 2009 ; 14 : 662-666. *Transplantation* 2010 ; 89 : 277-284.
15. Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, Rike AH, Arend LJ, Mogilishetty G, Govil A, Roy-Chaudhury P, Alloway RR, Woodle ES. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. *Transplantation* 2010 ; 89 : 277-284.
16. Zhou PJ, Wang H, Shi GH, Wang XH, Shen ZJ, Xu D. Immunomodulatory drug FTY720 induces regulatory CD4(+)CD25(+)T cells *in vitro*. *Clin Exp Immunol* 2009 ; 157 : 40-47.
17. Cooper JE, Wiseman AC. Novel immunosuppressive agents in kidney transplantation. *Clin Nephrol* 2010 ; 73 : 333-343.
18. Dello Strologo L, Guzzo I, Laurenzi C, Vivarelli M, Parodi A, Barbano G, Camilla R, Scozzola F, Amore A, Ginevri F, Murer L. Use of rituximab in focal glomerulosclerosis relapses after renal transplantation. *Transplantation* 2009 ; 88 : 417-420.
19. Rodríguez-Ferrero M, Ampuero J, Anaya F. Rituximab and chronic plasmapheresis therapy of nephrotic syndrome in renal transplantation patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant Proc* 2009 ; 41 : 2406-2408.