

肝移植

信州大学医学部 外科学教室
浦田 浩一、宮川 眞一

はじめに

臓器移植術は、20世紀に確立した最も意義のある医学的業績の一つである。その歴史は、ステロイドやアザチオプリン(AZ)、シクロスポリン(CYA)、タクロリムス(TAC)などの免疫抑制薬の開発と臨床応用の歴史でもある。これらの薬剤により、臓器生着率は飛躍的に向上し、米国では年間に5,200件以上の肝移植が行われ、そのほとんどは脳死ドナーからの臓器提供によるものである。一方、本邦での肝移植は、1989年に小児例を対象とした生体肝移植で始まり、1993年に成功した成人間の生体肝移植以降は、成人例も広く行われるようになった。生体肝移植症例は、2003年10月には2,500例以上となり、小児・成人の末期肝疾患や代謝疾患の治療法として確立した。しかしながら、本邦においては、脳死提供者からの肝移植は現在までに28例にとどまっているのが現状である。

本稿では、肝移植の代表的な免疫抑制薬と、その使用について概説する。

肝移植の歩みと免疫抑制剤

1960年代からケンブリッジのCalneとピッツバーグのStarzlのグループを中心に臨床肝臓移植は推進され、移植後の免疫抑制療法は、ステロイドとAZの併用によるものであった。1972年にCYAが画期的な免疫抑制能を持つことが発見され、1978～80

年にCalneやStarzlらが肝移植後の免疫抑制にCYAとステロイドを併用し、移植生着率が飛躍的に改善された。1990年代には、さらにTACやミコフェノレートモフェチル(MMF)などの新しい免疫抑制薬が臨床応用され、近年では欧米でも肝移植後の生存率が、1年で85%、3年でも70%以上に改善されている¹⁾。

本邦での肝移植

脳死者からの臓器提供が困難な社会状況の中で、本邦での肝移植は1989年に小児例の生体肝移植で始まり、徐々に普及した。1993年には、

肝左葉を用いた成人間の生体肝移植を、当科において世界で初めて成功し²⁾、以後、成人患者への生体肝移植が増加した。ドナープール拡大の工夫として、尾状葉を付けた左葉移植³⁾や右葉移植、自己肝温存部分肝移植⁴⁾、ドミノ肝移植⁵⁾、HBc抗体陽性ドナーからの肝移植などが進められ、生体肝移植は、小児・成人の末期肝疾患や代謝疾患の治療法としてほぼ確立した。一方、1997年に「臓器の移植に関する法律」が施行されたものの、脳死提供者からの肝移植は少なく現在までに28例にとどまっている。当科で肝移植を受けた患者の原疾患を図1に示す。当科での

図1 肝移植症例の原疾患(信州大学医学部 1990.6～2005.3)

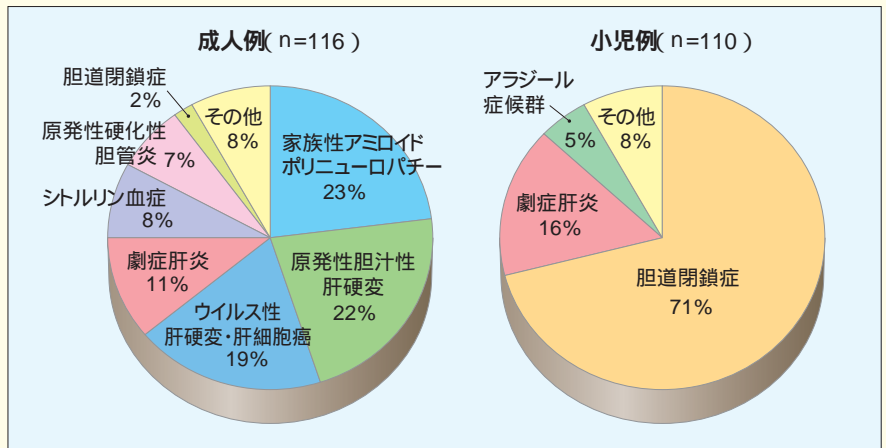
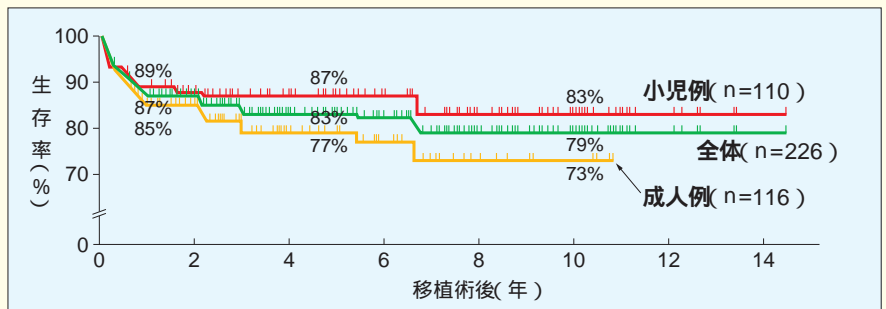


図2 累積患者生存率(信州大学医学部 1990.6～2005.3)



生体肝移植後の生存率は、1年87%、3年84%、5年83%、10年で79%である(図2)。また、当科で行われた脳死ドナーからの肝移植は4例で、患者は全例ともに社会復帰を果たしている。

免疫抑制薬の種類

肝移植に用いられる免疫抑制剤には 1)CYA、TACなどのカルシニューリンインヒビター、2)AZやMMFなどの代謝拮抗薬、3)メチルプレドニゾン(MPSL)やプレドニゾン(PSL)などのステロイド、4)muromonab-CD3(OKT3)、basiliximab(シュミレクト)などの抗リンパ球抗体などがある。各施設により薬剤の選択、用法・用量や目標血中濃度に多少の違いがあるが、肝移植後の免疫抑制療法としては、「TACとステロイドの2剤併用」、または「CYAとステロイドの併用に、必要に応じてAZまたはMMFを追加する方法」が一般的である。当科でのプロトコルを6頁の表2.3に示す。以下、代表的な薬剤について概説する。

1)カルシニューリンインヒビター

CYA、TACに代表され、肝移植後の免疫抑制薬の中心となっている。作用機序はリンパ球間の情報伝達に重要なIL-2の産生抑制で、Tリンパ球の活性を阻害する。

CYAもTACも、腎毒性の副作用をできるだけ回避しながら、免疫抑制効果を得ることが重要となる。当科では移植手術終了時(ICU入室時)から持続静注でCYA(4mg/体重kg/日)またはTAC(小児では2.5μg/体重kg/時間、成人では2.0μg/体重kg

/時間)の投与を開始している(6頁、表2.3)。投与開始後数日間は1日2回以上の血中濃度の測定を行い、狭い至適血中濃度に維持する。成人での生体肝移植では、脳死肝移植の場合よりも移植される肝グラフト容積が小さいため、TACやCYAをはじめとする種々の肝代謝の薬剤の使用に際しては投与量や投与経路での注意が必要となる。経口摂取可能となれば、経口投与に移行し、朝のトラフ値(最低血中濃度)を指標にして、投与量を決定する。

欧米施設におけるCYAとTACの臨床例での比較では、急性拒絶反応の発生率や重症度においてはTACがやや優れている⁶⁾。副作用は両薬剤ともに高血圧、腎障害、神経障害、耐糖能異常、種々の感染症、血液学的異常(汎血球減少症、post-transplant lymphoproliferative disorder、thrombotic thrombocytopenic purpura、溶血性貧血など)、肝機能障害、心血管系異常などがある。さらにTACでは、痙攣、心筋障害、下痢、食欲低下、脱毛が見られることがあり、CYAでは多毛症、歯肉肥厚を認めることがある。CYAの最初の経口製剤として登場したサンディミ

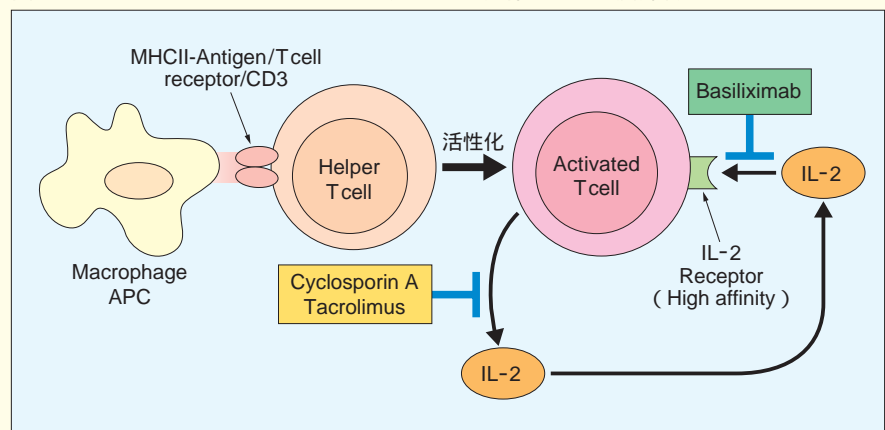
ュン[®]は、吸収や薬物体内動態に個人差が大きく、この点の改善を図ってmicroemulsion化したネオール[®]が開発され用いられている。ネオールでは、投与前(トラフ値)、投与1、2、4時間後値を測定しAUC₀₋₄や2時間値(C₂)を指標に投与量を決定する方法も提唱されている⁷⁾。胆汁依存の問題は完全には解決されていないものの、ネオールは胆汁完全外瘻症例でサンディミュンの6.5倍の生物学的利用率を持つとされ、肝移植後早期からの経口投与が可能である。当科ではTACを肝移植後の免疫抑制療法の第一選択とし、重篤な副作用が生じた際にCYAに変更する方針としている⁸⁾。

また、移植後は多くの薬剤が併用されるため、カルシニューリンインヒビターとの薬剤相互作用を十分に理解する必要がある。

2)代謝拮抗薬

AZやMMF、ミゾリピン、サイクロフォスファミドなどがある。AZはCYA開発前にはステロイドとの2剤併用で、CYA導入後はCYA・ステロイドとの3剤併用が最も標準的な使用法であった。作用機序は細胞周期

図3 カルシニューリンインヒビターと抗CD25抗体による免疫抑制



肝移植

のうちS期を阻害し、B、Tリンパ球や単球、マクローファージ系NK細胞の抑制を介して、幅広く液性免疫と細胞性免疫の双方を抑制する。当科のプロトコールを6頁の表3に示す。主な副作用は骨髄抑制で、白血球の減少に留意し、場合によりG-CSFを使用する。

MMFは1995～96年に欧米で臨床応用され、AZと比較して急性拒絶反応抑制率、グラフト生着率に優れ、骨髄抑制の副作用が軽減された薬剤である。腎機能障害の副作用が少ないことから、腎機能障害合併症例での有用性もある。副作用では骨髄抑制以外にもサイトメガロウイルス感染症の発現率が上昇する。当初MMFは難治性拒絶反応の治療目的で登場したが、現在では拒絶反応の抑制目的でAZに代わって用いられている。

3)ステロイド

移植後の免疫抑制導入時や維持免疫抑制に、また急性拒絶反応治療薬として幅広く使われている。しかし副作用は多彩で重篤な場合もあり、多くの施設で早期減量・離脱の取り組みが行われている。作用機序も多彩で、サイトカインの放出抑制によりT細胞活性を抑制したり、単核球の遊走阻害、抗体産生抑制作用がある。当科のプロトコールを6頁の表2,3に示す。経口投与を行う場合はMPSLから吸収率の良いPSLに変更している。

当科では、急性拒絶反応の治療には病理所見を参考にMPSLを5～20mg/体重kg/日で投与を開始し、漸減する方法を原則としている。改善が得られない、または経時的に

再燃する場合には再度MPSLの投与を行う。その後も改善が得られず血液生化学や病理の所見で拒絶反応が強いと判断される場合は後述のOKT3投与を考慮する。

4)抗リンパ球抗体

OKT3はT細胞に対するモノクローナル抗体である。T細胞の活性・増殖に重要なCD3と結合し、抗原変調作用とオプソニン作用によりT細胞の機能制御や破壊を起こす。このため副作用としてサイトカイン遊離症候群(インフルエンザ様症状や肺水腫)を生じる危険性が高い。また、投与2週間以降の感染症(特にサイトメガロウイルス)に注意する。通常成人では1日1回5mgを連続7～10日投与する。過剰免疫抑制状態を避けるためCYAやTACは中止し、他の免疫抑制薬も半量を目安に減量する。

シムレクトは活性化Tリンパ球に発現するIL-2 receptor 鎖(CD25)に対するヒト-マウスキメラ型モノクローナル抗体である。従来の免疫抑制薬との組み合わせに加えて導入期(移植当日と4日目)に投与した検討では急性拒絶反応の発生率、ステロイド抵抗性拒絶反応の発生率の低下が示されている。サイトカイン遊離症候群はOKT3に比べ少ないが、過剰免疫抑制状態となり各種感染症の危険性が増す可能性がある。

おわりに

免疫抑制薬の開発は、肝移植においても成績の向上に大きく貢献してきた。しかしながら、依然として、

肝移植後の免疫抑制療法下では、患者は種々の感染や副作用と向き合わなくてはならない。肝移植術後管理においては、グラフトの血栓予防と併に、免疫抑制薬の副作用に関連する合併症の早期診断と対応が最も重要である。

一方、肝移植後の積極的な免疫抑制剤の減量・離脱を行い、免疫抑制に伴う不利益を回避できないかという試みも一部の施設で始まっており^{9,10)}、ドナー特異的な免疫寛容の導入法の確立が待たれている。

[参考文献]

- 1)浦田浩一,川崎誠治. 移植医療の現状 脳死移植の現状と問題点. 成人病と生活習慣病 2003; 33: 24-30
- 2)Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S, et al. Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. Lancet 1994; 343: 1233-1234
- 3)Miyagawa S, Hashikura Y, Miwa S, et al. Concomitant caudate lobe resection as an option for donor hepatectomy in adult living related liver transplantation. Transplantation 1998; 66: 661-663
- 4)Ikegami T, Kawasaki S, Ohno Y, et al. Temporary auxiliary liver transplantation from a living donor to an adult recipient with familial amyloid polyneuropathy. Transplantation 2002; 73: 628-630
- 5)浦田浩一, 橋倉泰彦, 池上俊彦, 他. 肝癌に対する生体肝移植 ドミノ肝移植. 移植 2003; 38: 187-193.
- 6)European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. Lancet 1994; 344: 423-428
- 7)Levy G, Villamil F, Samuel D, et al. Results of list, a multicentre, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring and tacrolimus with C0 monitoring in de novo liver transplantation. Transplantation 2004; 77: 1632-1638
- 8)Ogino S, Hashikura Y, Katsuyama Y, et al. Conversion from tacrolimus to cyclosporine microemulsion therapy in liver transplant recipients. Transplant Proc 2004; 36: 299S-301S.
- 9)Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y, et al. Weaning of immunosuppression in living donor liver transplant recipients. Transplantation 2001; 72: 449-454
- 10)Starzl TE, Murase N, Abu-Elmagd K, et al. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. Lancet 2003; 361: 1502-1510