

<特集「腎臓病診療の進歩」>

免疫抑制療法の変遷から見る腎移植の進歩

奥見 雅由*¹, 玉垣 圭一², 浮村 理¹

¹京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器科外科学

²京都府立医科大学大学院医学研究科腎臓内科学

Evolution of Immunosuppressive Therapy and Outcomes in Kidney Transplantation

Masayoshi Okumi¹, Keiichi Tamagaki² and Osamu Ukimura¹

¹Department of Urology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

²Department of Nephrology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

現代の腎移植は、これまでの様々な知見と医療技術の向上により大きく進歩した。特に免疫抑制薬の開発と免疫抑制療法の進歩が寄与しているところが大きく、現在では多くの免疫抑制薬を選択することが可能となった。

これにより、腎移植成績の向上が得られるようになっただけでなく、種々の免疫抑制薬や処置を組み合わせた術前脱感作療法も確立されつつある。すなわち、従来は免疫学的ハイリスクとされていた ABO 血液型不適合腎移植や抗ドナー特異的 HLA 抗体陽性腎移植が可能となり、ドナー適応の拡大につながってきている。さらに、抗 HLA 抗体に対する研究が進んだことで、抗体関連型拒絶反応の発生・進展の機序が明らかになってきた。

キーワード：腎移植、免疫抑制薬、免疫抑制療法、脱感作療法、拒絶反応。

Abstract

Current kidney transplantation has made great progress due to various knowledge and improvements in medical technology. In particular, the development of immunosuppressive drugs and advances in immunosuppressive therapy have contributed greatly, and it is now possible to choose from many immunosuppressive agents. This has not only led to improvement in kidney transplant outcomes, but also establishment of preoperative desensitization therapy that combines various immunosuppressive agents and treatments. ABO incompatible and HLA incompatible kidney transplantations, which were previously considered to be immunologically high risk, have become possible, leading to an expansion of donor eligibility.

Furthermore, as research into anti-HLA antibodies has progressed, the mechanism of the occurrence and progression of antibody-mediated rejection has become clear.

Key Words: Kidney transplantation, Immunosuppressant, Immunosuppressive therapy, Desensitization therapy, Rejection.

令和 6 年 3 月 18 日受付 令和 6 年 3 月 21 日受理

*連絡先 奥見雅由 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

okumi@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.133.04.227

はじめに

現在の腎移植は、これまでの様々な知見と医療技術の向上により大きく進歩した。特に免疫抑制薬の開発と免疫抑制療法の進歩が寄与しているところが大きく、現在では多くの免疫抑制薬を選択することが可能となった。

現行の腎移植における免疫抑制療法には、カルシニューリン阻害薬 (calcineurin inhibitor: CNI)、代謝拮抗薬、副腎皮質ステロイド、リンパ球に対するなどを併用した多剤併用療法が行われている。多剤を併用することで各薬剤の投与量を減らしながらも、治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) に基づいた薬物療法を行うことで副作用や有害事象の発現を減少させつつ、拒絶反応の制御が可能となっている。これにより、腎移植成績の向上が得られるようになっただけでなく、種々の免疫抑制薬や処置を組み合わせた術前脱感作療法も確立されつつある。すなわち、従来は免疫学的ハイリスクとされていた ABO 血液型不適合腎移植や抗ドナー特異的 HLA 抗体 (donor specific antibody: DSA) 陽性腎移植が可能となり、ドナー適応の拡大につながってきている。さらに、抗 HLA 抗体に対する理解が深まったことにより抗体関連型拒絶反応 (antibody mediated rejection: ABMR) の本体が明らかとなってきたことで、慢性抗体関連拒絶反応 (いわゆる慢性拒絶反応) の病態が解明され、その予防法が確立される時代に入ってきた。

本稿では、これまでの免疫抑制薬の登場とわが国における承認適応による腎移植の進歩について概説したい。

日本の腎移植の歴史

世界での腎移植の歴史は、20世紀初頭の Ulmann らが行ったイヌによる腎移植実験から始まった¹⁾。現在、腎移植は臓器移植のなかで最も普及しており、これが基本となって他の臓器移植が発展してきた。その後、臨床においては 1954 年に Murray, Merrill, Harrison らにより一卵性双生児間での腎移植が成功した²⁾³⁾。

しかし、これは一卵性双生児間での免疫応答を無視することができた結果であり、同種間移植では免疫抑制薬が投与されておらず悲惨な成績で終わった。

わが国での腎移植は、1956年に急性腎不全患者の救命治療として新潟大学泌尿器科において実施されたのが1例目であった⁴⁾。ほぼ同時期に、本学附属病院(当院)においても旧第二外科が腎移植を行っていた⁵⁾。末期腎不全に対する根治的治療としては、1963年に生体腎移植が東京大学で、1968年には死体腎移植が千葉大学で行われた。

同種腎移植において、拒絶反応の抑制のために免疫抑制療法は必須であり、免疫抑制療法の発展・進歩は、免疫抑制薬の開発・登場とその使用方法の進歩と言い換えられる。

CNI 登場以前の免疫抑制療法 (古典的免疫抑制療法)

免疫抑制薬の開発は、1958年の6-メルカトプリンによる抗体産生抑制の発見から始まる⁶⁾。この薬剤よりも副作用の少ない誘導体アザチオプリン (azathioprine: AZA) を Calne らが使用し、腎移植の長期生着が得られるようになった⁷⁾。その後、腎移植が慢性腎不全に対する有効な治療方法として臨床的に評価されるようになったのは、この AZA が 1960 年代に導入されてからであった⁸⁾。しかし、当時はステロイドとの2剤併用療法やさらに抗リンパ球グロブリン (antilymphocyte globulin: ALG) を追加した併用療法が行われており、促進型急性拒絶反応の発生率は高く、発生した症例のほとんどは機能廃絶した⁹⁾。また、AZA の副作用やその他の合併症により投与量を減量する必要が生じた場合には、安定した免疫抑制効果は得られず、結果としては良好な腎移植成績を得られなかった。

これらの古典的免疫抑制療法では、急性拒絶反応の制御する効果は不十分であるため、大量投与を余儀なくすることで過剰免疫抑制による重篤な感染症をきたす危険性が高かった。それでも、1980年代にシクロスポリン (cyclosporine

A: CsA) が導入されるまで, AZA は主要な免疫抑制薬として約 20 年にわたりわが国で使用されてきた. この時代は, 拒絶反応の発現頻度を可能な限り少なくするため組織適合性が最重要視され, その検査法開発と精度改良に注力された. それと共に, 拒絶反応や感染症などの経験の蓄積により周術期管理能力が向上してきた.

CNI の登場

1979 年に Calne らが CsA を腎, 脾, 肝移植で臨床応用し, 良好な成績を報告して以降¹⁰⁾, 腎移植をはじめとした臓器移植の成績は大幅に向上し¹¹⁾, 移植医療は飛躍的な進歩を遂げた. わが国においては, 1985 年に腎移植における拒絶反応の抑制効果として承認適応となった. また, CsA は臓器移植の臨床分野のみならず, 基礎免疫学の進歩にも大きな貢献をなした. この薬剤が細胞内カルシニューリンを阻害することで, IL-2 の産生を抑制し, ヘルパー T 細胞の増殖・活性化を選択的に抑制することが解明されたことで, 臓器移植後の拒絶反応の機序が明らかとなった.

1990 年に CsA より強力な CNI であるタクロリムス (tacrolimus: TAC) を用いた臓器移植の成績が報告され¹²⁾, わが国では 1996 年に腎移植における拒絶反応の抑制効果として承認適応となった. その後, 2007 年に報告された ELITE-Symphony 試験では, 従来よりも低濃度の TAC をミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil: MMF, 後述) およびステロイドと併用することで, 他の免疫抑制プロトコルに比べて高い腎機能を維持したまま拒絶反応発生率を低く抑えることができる可能性が示された¹³⁾. TAC の低用量投与法が世界的に広まり, 我が国においても現在の腎移植後免疫抑制療法の主軸として使用されている¹⁴⁾¹⁵⁾.

さらに, 外来通院中の腎移植後患者において長期の服薬アドヒアランス向上を期待して, 開発されたタクロリムス徐放製剤 (extended-release tacrolimus: TAC-ER) が, 2008 年 7 月にわが国でも製造承認された. 腎移植免疫抑制導入時の使用は生体腎・献腎では 3 割前後である

が, 維持期において TAC から TAC-ER へに変更している症例が多いのではないかと推測する. TAC-ER を免疫抑制導入時より使用したりアルワールドデータでは, TAC との非劣性は認めず¹⁶⁾, 長期成績においても 10 年生着率 93%, 10 年生存率 93.2% と非常に良好であった¹⁷⁾.

CNI は前述のように特異的に T 細胞に作用する免疫抑制薬であるため, 従来の代謝拮抗薬中心の古典的免疫抑制療法時に見られた過剰免疫抑制による細菌感染, 骨髄抑制といった副作用が少なく, T 細胞抑制効果が強いことから急性拒絶反応の発生率は大幅に低下し, 腎移植後の短期成績は著明に向上した¹⁸⁾¹⁹⁾. しかし, CNI の登場によりそれまでの高度な急性拒絶反応の発生頻度は少なくなったものの, 副作用である腎毒性や耐糖能異常などの問題, 移植腎機能障害の原因として CNI による腎障害, BK ウイルス腎症などの発生が認められるようになった. さらに, 移植腎の生着延長に伴い再発性腎炎や de novo 腎炎といった新たな問題にも遭遇することとなった. これらにより移植腎病理の重要性が認識され, プロトコル移植腎生検や CNI に対する TDM の役割が重要視されてきた. これが, 現在の腎移植後免疫抑制療法には欠かせない手段となっている.

代謝拮抗薬の開発と臨床応用

ミゾリビン (mizoribine: MZR) はわが国で開発された代謝拮抗薬であるが, CsA が導入されるよりも以前の 1978 年に免疫抑制剤として臨床治験が開始され, 1984 年に国内で保険適応となった. 重篤な有害事象の発生率が少ないとされ, AZA の代用として多剤併用療法の 1 剤として広く使用されてきた. MZR の排泄は腎機能に依存するため, 臨床治験が行われた当時は移植後早期の腎機能は現在ほど良好ではなく, 標準投与量とされていた 1~3 mg/kg/日 が至適投与量に近いと判断されていた. しかし, CNI の登場により移植後早期の腎機能は大幅に改善したことで, 3 mg/kg/日未満の投与量では, 有害事象は少ないものの免疫抑制効果は

不十分であることが分かってきた。

さらに、1990年代に米国で開発された代謝拮抗薬 MMF が、わが国においても1999年11月に「腎移植後の拒絶反応の抑制」の効能が承認追加された。これは、リンパ球の合成の *de novo* 経路を選択的に阻害することにより活性化T細胞およびB細胞に対して代謝抑制効果が強く現れる。これまでの AZA や MZR に置き換わり、現在では代謝拮抗薬として最も多く使用され¹⁴⁾、2000年以降の腎移植成績が飛躍的に改善した大きな要因と考えられる。

先述の MZR に関しては、MMF 発売以来、同じ標的酵素を阻害する薬剤でありながら承認用量が MMF と比べ 1/10 から 1/20 と少なく上記推奨投与量では効果が十分に発揮されていないのではないかと考え方が広まった。そのため、MZR 6~8 mg/kg/日さらには 10mg/kg/日以上の高用量で使用されるようになり、その有効性と安全性に関して TAC とステロイドとの3剤による免疫抑制導入・維持した国内移植での調査結果が報告された²⁰⁾。さらに、MMF と比較した高用量 MZR の有効性と安全性が、前向き多施設共同 RCT としても報告された²¹⁾²²⁾。わが国で40年前に承認適応となった MZR であるが、真に選択可能な代謝拮抗剤の一つとしての至適投与量の再設定が行われた。

AZA に関しては、現在免疫抑制導入として日常的に使用されることはなく¹⁴⁾、維持期において妊娠を希望する女性に MMF または MZR からの変更として使用される場合のみとなってきている。

バシリキシマブの登場

バシリキシマブ (basiliximab) は活性化T細胞表面の IL-2 受容体 α 鎖 (CD25) に対するモノクローナル抗体であり、受容体への IL-2 結合を阻害することで、T細胞の増殖・分化を抑制する。2002年1月を機に basiliximab が承認適応となり、これまでの CNI、代謝拮抗薬、ステロイドの3剤に加えて使用され、現在主流の4剤による免疫抑制導入療法が確立した²³⁾。

ABO 血液型不適合腎移植の実施と リツキシマブの登場

わが国での ABO 血液型不適合腎移植においては、1989年の第一例目の報告以来、術前の抗血液型抗体除去と脾臓摘出が必須とされていた²⁴⁾。Tyden らの報告以降²⁵⁾、リツキシマブ (rituximab) 術前投与と血漿交換等による抗血液型抗体の術前除去により脾摘を回避した ABO 血液型不適合腎移植が実施されるようになった。

rituximab は、B細胞表面に発現する CD20 分子を認識するモノクローナル抗体であり、B細胞表面の CD20 抗原に結合して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用あるいは補体依存性細胞傷害作用等により、血液中、脾臓、リンパ節に存在する pro-B 細胞から成熟 B 細胞までを特異的に傷害することが知られている。

わが国でも2004年の ABO 型不適合腎移植実施報告以降²⁶⁾、rituximab 使用による脾摘回避 ABO 血液型不適合腎移植数は増加し、その成績をみると ABO 血液型適合腎移植と遜色がなく、rituximab の高い有用性が報告されていた²⁷⁾。しかし、当時より脱感作療法としての rituximab は保険適応がなく、各施設での倫理委員会を経て使用していたが、ようやく2016年3月に「ABO 血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」に対して承認適応となった。

特にわが国での ABO 血液型不適合腎移植において、予め存在する抗体を除去し、抗体産生を抑制する免疫抑制療法により血液型適合腎移植と遜色ない移植成績を得ている²³⁾²⁷⁾²⁸⁾。

現在の標準免疫抑制プロトコル

2022年にわが国で行われた腎移植での免疫抑制導入薬は、生体腎で CsA が 3.5%、TAC が 96.5%、献腎では CsA が 4.2%、TAC が 95.8% に使用されていた。CNI 別の併用薬剤の詳細は不明ではあるが、代謝拮抗薬のほとんどは MMF であり、生体腎では 82.7%、献腎移植では 82.8% に併用されていた。ステロイドは生

体腎・献腎移植ともに85%以上に使用されており、basiliximab使用は生体腎・献腎移植ともに約80%以上であった¹⁴⁾。

さらに、最近では2011年12月にエベロリムス(everolimus: EVR)の効能・効果に「腎移植における拒絶反応の抑制」が承認追加された。わが国においても、腎移植後の長期成績向上をめざしてCNIやステロイドを減量・中止するための免疫抑制療法プロトコルの作成に期待されてきた²⁹⁾。現在では、CNIとEVR併用プロトコルでのサイトメガロウイルス感染³⁰⁾³¹⁾やBKウイルス感染³⁰⁾の軽減、さらにEVR併用によるCNI減量プロトコルでの腎毒性軽減³²⁾が期待されている。2022年の臨床集計登録では生体腎移植で17.5%、献腎移植で7.3%であった¹⁴⁾。

現在のわが国の腎移植免疫抑制療法は、CNIを基本としてbasiliximabを用いた免疫抑制導入療法にMMFとステロイドを加えた4剤併用療法が標準的治療と考えるとよい。CNIに多剤併用の免疫抑制療法では、免疫学的リスクや

各薬剤の副作用を考慮して、免疫抑制薬の組合せおよび投与量が決定される。特にCNIでは、治療至適濃度と毒性が出現する濃度が近く、吸収や代謝の個人差が大きいため、TDMによる厳密な血中濃度管理が必要である。

当院における現行のABO血液型不適合生体腎移植に対する標準免疫抑制プロトコルを図1に示す。移植7日前よりTAC-ERを0.10mg/kg/日で内服開始し、周術期も内服で管理する。TAC-ERは血中濃度モニタリングを行い、目標トラフ濃度を術後1ヶ月以内は6~8ng/mL、3ヶ月以内は6ng/mL前後、3ヶ月以降は4~6ng/mLとして、投与量の増減を行う。代謝拮抗薬は移植7日前よりMMF 2000mg分2内服を開始し、術後14日目より1500mg分2、術後1ヶ月目より1000mg分2まで減量維持する。ステロイドは移植7日前よりメチルプレドニン(methylprednisolone: MP) 20mgを内服開始し、術中は500mg投与し、以降漸減し移植後14日目には4mgまで減量している。basiliximabは移植時および術後4日目に各

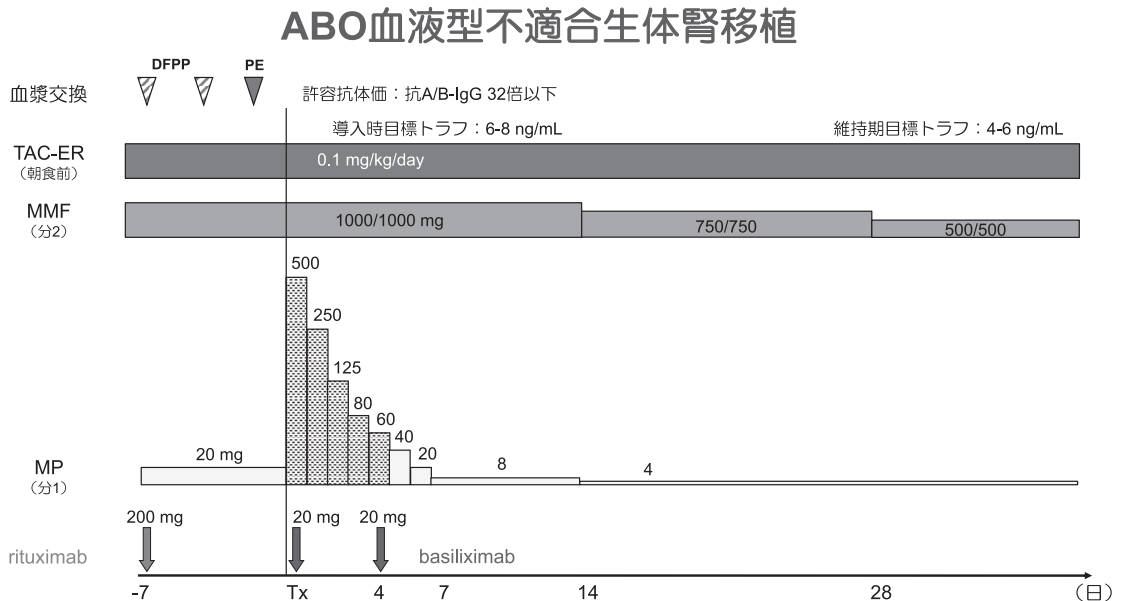


図1 当院におけるABO血液型不適合生体腎移植に対する標準免疫抑制プロトコル

TAC-ER：タクロリムス徐放製剤，MMF：ミコフェノール酸モフェチル，MP：メチルプレドニゾン，DFPP：二重濾過血漿濾過，PE：血漿交換

20mg 投与する。これらに加え移植7日前に rituximab 200mg を投与し、術直前血液型抗体価32倍以下を目標に二重濾過血漿交換(double filtration plasmapheresis: DFPP)ないしは単純血漿交換(plasma exchange: PE)を計0~3回施行する。移植後14日前後で退院する症例がほとんどであり、術後3ヶ月目および1年目、以降は年次にプロトコル移植腎生検を行っている²⁸⁾。

既存抗体陽性腎移植に 対する脱感作療法

輸血・妊娠・臓器移植による complement dependent cytotoxicity (CDC) クロスマッチ陽性の場合には非常に高率に移植後早期に腎機能が廃絶することが Terasaki らにより報告³³⁾されて以降、DSA 陽性腎移植は免疫学的リスクが最も高い移植と考えられている。

しかし、ドナー不足を背景に2000年前後より術前より DSA を有する既存抗体陽性生体腎移植に対して様々な脱感作治療が試みられてきた³⁴⁾。現在の脱感作治療は、rituximab、血漿交換、静注免疫グロブリン大量療法 (high dose intravenous immunoglobulin: high dose IVIg) の組み合わせが主流となっている³⁵⁾、欧米では特に CDC クロスマッチ陽性例は paired kidney exchange program の患者リストに入る傾向が進んでいる。

IVIg による DSA 脱感作に関しては、1980年代から精力的に研究されており、多彩な作用機序が報告されているが、紙面の都合もありその中でも代表的なものを紹介する³⁶⁾。(1) IgG が B 細胞に発現する抑制性 Fc γ 受容体の発現を誘導し、発現誘導された Fc γ 受容体が B 細胞の活性化を抑制し、抗体産生が低下すること、(2) 胎児性 Fc 受容体 (neonatal Fc receptor: FcRn) は血中 IgG をリサイクリングする働きを担っており、FcRn に結合した IgG は細胞内で内分解されず、再度血中に移行する。IgG の大量投与によりエンドソーム内で病因抗体の FcRn との結合が競合阻害され、DSA のリソソーム内での分解が促進し、抗体量が減少する

こと、が推測されている。

わが国においても同様な脱感作療法による既存抗体陽性生体腎移植の成績が報告されているが³⁷⁾、これら脱感作治療に使用する rituximab や high dose IVIg には保険適応はなく、各施設での倫理委員会承認の上で使用していた。

しかし、ようやく2019年にわが国においても、high dose IVIg が「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」に承認適応となり³⁸⁾、さらに2023年12月には rituximab も ABO 型不適合腎移植の限定が解除され、「臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」として承認追加適応となり³⁹⁾、DSA 陽性腎移植での術前脱感作治療薬として適応使用が可能となった。

当院における現行のクロスマッチ陽性生体腎移植に対する脱感作プロトコルを図2に示す。移植28日前より外来にて TAC-ER、MMF および MP を低用量で内服開始し、移植約2週間前に入院する。入院日直後に rituximab 300mg を投与、その後血漿交換を3回施行し、high dose IVIg を4回に分割し計4g/kg を投与、移植直前に再度血漿交換および rituximab 200mg を投与する。移植7日前より TAC-ER、MMF および MP を前述図1と同量の内服量に増量する。

拒絶反応の治療

CNI が使用される以前の古典的免疫抑制療法では、腎移植後患者の約50%に急性拒絶反応が発生しており、その中でも細胞性拒絶反応 (T cell mediated rejection: TCMR) の頻度が最も多く、代表的なものであった。しかし、CNI や MMF および抗リンパ球製剤が広く使用されるようになり、その頻度は激減している。治療法については、ステロイドパルス療法が多くの症例に行われている一方で、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (rabbit anti-thymocyte globulin: rATG) の使用が年々増加し、約1/3の症例に使用されている⁴⁰⁾。すなわち、従来、多量のステロイドパルス療法に頼らざるを得なかった症例に対しても、rATG を併用することでステロイド使用量を減らす方向に変化し

クロスマッチ陽性生体腎移植

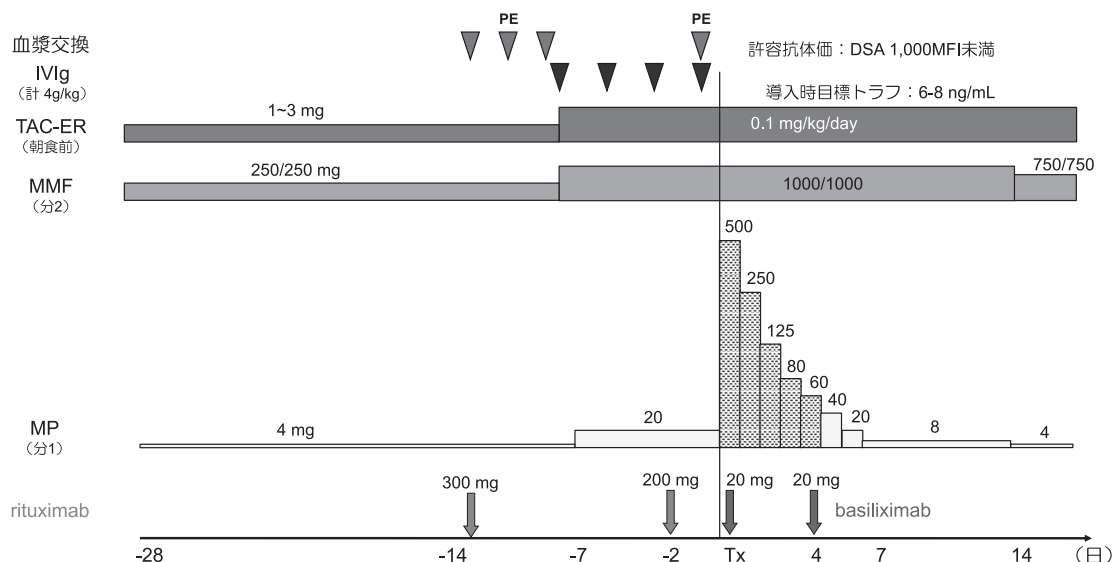


図2 当院におけるクロスマッチ陽性生体腎移植に対する脱感作プロトコル

TAC-ER：タクロリムス徐放製剤，MMF：ミコフェノール酸モフェチル，MP：メチルプレドニゾロン，IVIg：静注免疫グロブリン療法，PE：血漿交換

つつある。ステロイド抵抗性急性拒絶反応の治療薬として、以前は muromonab-CD3 (OKT3: 抗 CD3 モノクローナル抗体) が広く使われていたが、2010 年末をもって世界的に製造が中止となった。これに代わって使われるようになった免疫抑制薬が rATG であり、本邦においても、2011 年 4 月に「腎移植後の急性拒絶反応の治療」として新たに承認され、今後同じような治療傾向となっていく可能性がある。

TCMR の治療として、まず行うのはステロイドパルス療法であるが、わが国では、ステロイド治療抵抗性急性拒絶反応に対して、デオキシスバガリン (deoxyspergualin: DSG) と rATG が使用可能である。DSG はわが国で発見開発された薬剤であり、1988 年より腎移植後の拒絶反応の治療における臨床試験を開始し、有用性を確認⁴¹⁾、1994 年 1 月より「腎移植後の拒絶反応 (促進型及び急性) の治療」として保険適応となっている。効果の機序として、活性化 T 細胞の G0/G1 期から S 期への移行を阻害して細胞増殖を抑制し、B 細胞からの抗体産生も

抑制することにより液性免疫反応も抑制する⁴²⁾。

rATG はヒト胸腺細胞を抗原とし、ウサギに免疫して得られたポリクローナル免疫グロブリンであるため、T 細胞だけでなく NK 細胞、B 細胞、形質細胞、樹状細胞、接着因子、ケモカイン受容体に対する抗体も含有しているとされる⁴³⁾。T 細胞の除去だけではなく T 細胞抗原の変調作用もあるとされている⁴⁴⁾。

ABMR の治療は、最近になり抗 HLA 抗体の役割とその病態が明らかにされてきたことで、確立されつつある⁴⁵⁾。治療の要点は、抗体の除去・中和、B 細胞に対する治療、形質細胞に対する治療、補体に対する治療などであるが⁴⁶⁾、2023 年 12 月末に rituximab が ABMR 治療に対して承認適応追加となった⁴⁷⁾。さらに、high dose IVIg も ABMR 治療の承認申請中であり、本年中の承認適応追加が期待されている。

おわりに

免疫抑制薬の進歩はめざましく、新規免疫抑制薬の登場により、腎移植後の中短期成績は向

上してきたのみならず、ABO血液型不適合腎移植や既存抗体陽性腎移植が可能となり、ドナー適応の拡大につながった。しかしながら、長期成績に関しては依然改善の余地があるものの⁴⁸⁾、現時点では新規薬剤開発予定の声は聞かれていないため、長期成績の向上とその維持を見据えた腎移植後管理が求められる。

著者 奥見雅由は、アステラス製薬(株)より講演料、アレクシオンファーマ(合)よりコンサルタント契約料、浮村理は、アステラス製薬(株)、ヤンセンファーマ(株)、武田薬品(株)より講演料、ボストン・サイエンティフィック ジャパン(株)より研究費を受領している。玉垣圭一は開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Druml W, Druml C. Emerich Ullmann (1861-1937): not only a pioneer of kidney transplantation. *J Nephrol*, 17: 461-466, 2004.
- 2) Murray JE, Harrison JH. Surgical management of fifty patients with kidney transplants including eighteen pairs of twins. *Am J Surg*, 105: 205-218, 1963.
- 3) Barry JM, Murray JE. The first human renal transplants. *J Urol*, 176: 888-890, 2006.
- 4) Inoue H, Suzuki A, Sato S, Hirokawa I, Kawaji K, Kusunoki T. Renal transplantation: experimental study and clinical experience. *Urologia internationalis*, 5: 253-273, 1957.
- 5) 岡 隆宏. 腎移植 480 例の経験. *日臨外医学会誌*, 58: 713-724, 1997.
- 6) Schwartz R, Stack J, Dameshek W. Effect of 6-mercaptopurine on antibody production. *Proc Soc Exp Biol Med*, 99: 164-167, 1958.
- 7) Calne RY, Alexandre GP, Murray JE. A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs. *Ann N Y Acad Sci*, 99: 743-761, 1962.
- 8) Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, Wilson RE, Dammin GJ. Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N Engl J Med*, 268: 1315-1323, 1963.
- 9) Starzl TE, Groth CG, Kashiwagi N, Putnam CW, Corman JL, Halgrimson CG, et al. Clinical experience with horse antihuman ALG. *Transplant Proc*, 4: 491-495, 1972.
- 10) Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*, 2: 1033-1036, 1979.
- 11) Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schroter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med*, 305: 266-269, 1981.
- 12) Todo S, Fung JJ, Starzl TE, Tzakis A, Demetris AJ, Kormos R, et al. Liver, kidney, and thoracic organ transplantation under FK 506. *Ann Surg*, 212: 295-305; discussion 6-7, 1990.
- 13) Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*, 357: 2562-2575, 2007.
- 14) 中川由紀, 三重野牧子, 市丸直嗣, 西田隼人, 中村道郎, 堀田記世彦, 尾本和也, 田崎正行, 伊藤泰平, 奥見雅由, 荒木元朗, 祖父江理, 山田保俊, 島袋修一, 剣持 敬, 湯沢賢治. 【日本移植学会 2022 年症例登録統計報告】腎移植臨床登録集計報告 (2023). 2022 年実施症例の集計報告と追跡調査結果. *移植*, 58: 189-208, 2023.
- 15) Unagami K, Ishida H, Furusawa M, Kitajima K, Hirai T, Kakuta Y, et al. Influence of a low-dose tacrolimus protocol on the appearance of de novo donor-specific antibodies during 7 years of follow-up after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 36: 1120-1129, 2021.
- 16) Okumi M, Unagami K, Furusawa M, Kakuta Y, J II, Takagi T, et al. Once-daily vs twice-daily tacrolimus for de novo living kidney transplantation patients including ABO/HLA compatible and incompatible: A randomized trial. *Clin Transplant*, 32: e13423, 2018.
- 17) Okumi M, Omoto K, Shimizu T, Shirakawa H, Unagami K, Lee T, et al. Long-term prolonged-release tacrolimus outcomes in living donor kidney transplantation: The Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation study-II. *Int J Urol*, 30: 483-491, 2023.
- 18) Ota K, Takahashi K, Uchida K, Takahara S, Yagisawa T, Tanabe K. A 10-year follow-up study of renal transplant recipients treated with cyclosporine. Japanese Cyclosporine Kidney Transplant Study Group.

- Clin Nephrol, 53: 182-187, 2000.
- 19) Sonoda T, Takahara S, Takahashi K, Uchida K, Ohshima S, Toma H, et al. Outcome of 3 years of immunosuppression with tacrolimus in more than 1,000 renal transplant recipients in Japan. *Transplantation*, 75: 199-204, 2003.
 - 20) Akiyama T, Okazaki H, Takahashi K, Hasegawa A, Tanabe K, Uchida K, et al. Mizoribine in combination therapy with tacrolimus for living donor renal transplantation: analysis of a nationwide study in Japan. *Transplant Proc*, 37: 843-845, 2005.
 - 21) Takahara S, Takahashi K, Akiyama T, Uchida K, Tanabe K, Amada N, et al. Randomized comparative trial of mizoribine versus mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus for living donor renal transplantation. *Clin Exp Nephrol*, 17: 899-904, 2013.
 - 22) Ishida H, Takahara S, Amada N, Tomikawa S, Chikaraishi T, Takahashi K, et al. A Prospective Randomized, Comparative Trial of High-Dose Mizoribine Versus Mycophenolate Mofetil in Combination With Tacrolimus and Basiliximab for Living Donor Renal Transplant: A Multicenter Trial. *Exp Clin Transplant*, 2016.
 - 23) Okumi M, Toki D, Nozaki T, Shimizu T, Shirakawa H, Omoto K, et al. ABO-Incompatible Living Kidney Transplants: Evolution of Outcomes and Immunosuppressive Management. *Am J Transplant*, 16: 886-896, 2016.
 - 24) Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, Tokumoto T, Ishikawa N, Kawai T, et al. Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single-center experience. *Transplantation*, 65: 224-228, 1998.
 - 25) Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation*, 76: 730-731, 2003.
 - 26) Saito K, Nakagawa Y, Suwa M, Kumagai N, Tanikawa T, Nishiyama T, et al. Pinpoint targeted immunosuppression: anti-CD20/MMF desensitization with anti-CD25 in successful ABO-incompatible kidney transplantation without splenectomy. *Xenotransplantation*, 13: 111-117, 2006.
 - 27) Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*, 27: 1-8, 2013.
 - 28) Okumi M, Kakuta Y, Unagami K, Takagi T, Iizuka J, Inui M, et al. Current protocols and outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation based on a single-center experience. *Transl Androl Urol*, 8: 126-133, 2019.
 - 29) Takahashi K, Uchida K, Yoshimura N, Takahara S, Teraoka S, Teshima R, et al. Efficacy and safety of concentration-controlled everolimus with reduced-dose cyclosporine in Japanese de novo renal transplant patients: 12-month results. *Transplantation research*, 2: 14, 2013.
 - 30) Sommerer C, Suwelack B, Dragun D, Schenker P, Hauser IA, Witzke O, et al. An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients. *Kidney Int*, 96: 231-244, 2019.
 - 31) Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *Am J Transplant*, 15: 2655-2664, 2015.
 - 32) Tedesco-Silva H, Saliba F, Barten MJ, De Simone P, Potena L, Gottlieb J, et al. An overview of the efficacy and safety of everolimus in adult solid organ transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*, 36: 100655, 2022.
 - 33) Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med*, 280: 735-739, 1969.
 - 34) Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med*, 374: 940-950, 2016.
 - 35) Mamode N, Bestard O, Claas F, Furian L, Griffin S, Legendre C, et al. European Guideline for the Management of Kidney Transplant Patients With HLA Antibodies: By the European Society for Organ Transplantation Working Group. *Transpl Int*, 35: 10511, 2022.
 - 36) Joao C, Negi VS, Kazatchkine MD, Bayry J, Kaveri SV. Passive Serum Therapy to Immunomodulation by IVIG: A Fascinating Journey of Antibodies. *J Immunol*, 200: 1957-1963, 2018.
 - 37) Okada D, Okumi M, Kakuta Y, Unagami K, Iizuka J, Takagi T, et al. Outcome of the Risk-stratified Desensitization Protocol in Donor-specific Antibody-positive Living Kidney Transplant Recipients: A Retrospective Study. *Transpl Int*, 2018.
 - 38) Kakuta Y, Satoh S, Watarai Y, Aikawa A, Tanabe K, Harada H, et al. Successful Desensitization of T cell

- Flow Cytometry Crossmatch Positive Renal Transplant Recipients Using Plasmapheresis and Super High-Dose Intravenous Immoglobulin. *Transplant Direct*, 4: e336, 2018.
- 39) 中川 健, 赤松延久, 伊藤泰平, 上野豪久, 奥見雅由, 阪本靖介, 芳川豊史, 縄田 寛, 福嶋教偉, 佐藤滋, 江川裕人. 抗ドナー特異的抗体陽性臓器移植の実態と rituximab の使用に関する全国使用実態調査結果. *移植*, 55: 39-50, 2020.
- 40) Webster AC, Wu S, Tallapragada K, Park MY, Chapman JR, Carr SJ. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *The Cochrane database of systematic reviews*, 7: CD004756, 2017.
- 41) Amemiya H, Suzuki S, Niiya S, Fukao K, Yamanaka N, Ito J. A new immunosuppressive agent, 15-deoxy-spergualin, in dog renal allografting. *Transplant Proc*, 21: 3468-3470, 1989.
- 42) Amemiya H, Suzuki S, Ota K, Takahashi K, Sonoda T, Ishibashi M, et al. A novel rescue drug, 15-deoxy-spergualin. First clinical trials for recurrent graft rejection in renal recipients. *Transplantation*, 49: 337-343, 1990.
- 43) Mourad G, Morelon E, Noel C, Glotz D, Lebranchu Y. The role of Thymoglobulin induction in kidney transplantation: an update. *Clin Transplant*, 26: E450-464, 2012.
- 44) Genestier L, Fournel S, Flacher M, Assossou O, Revillard JP, Bonnefoy-Berard N. Induction of Fas (Apo-1, CD95)-mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antithymocyte globulins. *Blood*, 91: 2360-2368, 1998.
- 45) Nickerson PW. What have we learned about how to prevent and treat antibody-mediated rejection in kidney transplantation? *Am J Transplant*, 20 Suppl 4: 12-22, 2020.
- 46) Fehr T, Gaspert A. Antibody-mediated kidney allograft rejection: therapeutic options and their experimental rationale. *Transpl Int*, 25: 623-632, 2012.
- 47) 中川 健, 赤松延久, 伊藤泰平, 上野豪久, 奥見雅由, 阪本靖介, 芳川豊史, 縄田 寛, 福嶋教偉, 佐藤滋, 江川裕人. 臓器移植における抗体関連型拒絶反応治療の実態と rituximab 使用に関する全国使用実態調査の結果. *移植*, 55: 51-59, 2020.
- 48) Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant*, 11: 450-462, 2011.

著者プロフィール



奥見 雅由 Masayoshi Okumi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・准教授

略歴：1997年3月 大阪大学医学部医学科 卒業
 1999年6月 大阪急性期・総合医療センター泌尿器科 医員
 2004年4月 大阪大学大学院医学系研究科博士課程入学
 2004年6月 ハーバード大学・マサチューセッツ総合病院へ留学
 2006年8月 鹿児島大学フロンティアサイエンス研究推進センターへ留学
 2008年3月 大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了（医学博士）
 2010年4月 大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（泌尿器科）助教
 2014年4月 東京女子医科大学 泌尿器科 助教
 2014年8月 東京女子医科大学 泌尿器科 講師
 2017年5月 東京女子医科大学 泌尿器科 准教授
 2020年4月 大阪警察病院 泌尿器科 副部長
 2022年11月～現職

専門分野：腎移植・血管外科、移植免疫、泌尿器悪性腫瘍、腹腔鏡・ロボット支援手術

主な業績：1. Okumi M, Omoto K, Shimizu T, Shirakawa H, Unagami K, Lee T, Ishida H, Tanabe K, Takagi T. Long-term prolonged-release tacrolimus outcomes in living donor kidney transplantation: The Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation study-II. *Int J Urol*, **30**: 483-491, 2023.

2. Okumi M, Kujime Y, Matsumura S, Kitakaze H, Nakano K, Hongo S, Yoshioka I, Takada S. Multimodal therapy including robot-assisted radical cystoprostatectomy for locally advanced prostate cancer with bladder and ureteral invasion: A case report. *IJU Case Rep*, **29**; 5: 402-405, 2022.

3. Okumi M, Okada D, Unagami K, Kakuta Y, Iizuka J, Takagi T, Shirakawa H, Omoto K, Ishida H, Tanabe K; Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK). Higher immunoglobulin A nephropathy recurrence in related-donor kidney transplants: The Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation study. *Int J Urol*, **26**: 903-909, 2019.

4. Okumi M, Unagami K, Furusawa M, Kakuta Y, Iizuka J, Takagi T, Shirakawa H, Shimizu T, Omoto K, Inui M, Ishida H, Tanabe K. Once-daily vs twice-daily tacrolimus for de novo living kidney transplantation patients including ABO/HLA compatible and incompatible: A randomized trial. *Clin Transplant*, **32**: e13423, 2018.

5. Okada D, Okumi M*, Kakuta Y, Unagami K, Iizuka J, Takagi T, Ishida H, Tanabe K. Outcome of the risk-stratified desensitization protocol in donor-specific antibody-positive living kidney transplant recipients: a retrospective study. *Transpl Int*, **20**: doi: 10.1111/tri.13269, 2018.

6. Okumi M, Unagami K, Hirai T, Shimizu T, Ishida H, Tanabe K; Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK). Diabetes mellitus after kidney transplantation in Japanese patients: The Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation study. *Int J Urol*, **24**: 197-204, 2017.

7. Okumi M, Sato Y, Unagami K, Hirai T, Ishida H, Tanabe K; Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK). Preemptive kidney transplantation: a propensity score matched cohort study. *Clin Exp Nephrol*, **21**: 1105-1112, 2017.

8. Okumi M, Toki D, Nozaki T, Shimizu T, Shirakawa H, Omoto K, Inui M, Ishida H, Tanabe K. ABO-incompatible Living Kidney Transplants: Evolution of Outcomes and Immunosuppressive Management. *Am J Transplant*, **16**: 886-896, 2016.

9. Okumi M, Scalea JR, Gillon BC, Tasaki M, Villani V, Cormack T, Hirakata A, Shimizu A, Sachs DH, Yamada K. The induction of tolerance of renal allografts by adoptive transfer in miniature Swine. *Am J Transplant*, **13**: 1193-1202, 2013.

10. Okumi M, Fishbein JM, Griesemer AD, Gianello PR, Hirakata A, Nobori S, Moran S, Samelson-Jones E, Shimizu A, Sachs DH, Yamada K. Role of persistence of antigen and indirect recognition in the maintenance of tolerance to renal allografts. *Transplantation*, **85**: 270-280, 2008.