シンポジウム I - 4

心臓移植における免疫抑制療法の現状と今後

中谷 武嗣

心臓移植は、1967年世界で初めて施行されたが、免疫抑制療法として、ステロイドおよび代謝拮抗剤により行われ、拒絶反応の診断法も確立されておらず1年生存率は50%以下と不良であった。その後、1970年代半ばに心筋生検法が確立し、1980年代よりカルシニューリン阻害剤(CNI)、代謝拮抗剤及びステロイド(プレドニゾン(PRD))による三者併用免疫抑制療法が行われるようになった。その結果、心臓移植の1年生存率は80%以上と良好な成績を示すようになり、末期心不全に対する治療選択として受け入れられるようになり、世界的には年間4500例程度施行され、我が国においては、年間40例前後施行されるようになってきた。

CNIとして、当初シクロスポリン(CsA)が用いられ、1990年代にタクロリムス(Tac)が導入され、現在Tacが多く使用されている。代謝拮抗剤としてアザチオプリンが用いられたが、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)が導入された。また、CNI早期導入困難症例に対し、IL2Receptor抗体がInduction therapyとして用いられる。この免疫抑制療法の進歩により、急性拒絶反応、抗体関連型拒絶反応や感染症への対応が良好となった。その結果、成績も良好となり、長期生存例が増加している。そのため、管理が長期に及ぶようになり、腎機能障害、移植心冠動脈病変(CAV)、移植後リンパ球増殖症(PTLD)などへの配慮が重要となってきた。

近年新たな免疫抑制剤として、mammalian

target of rapamycin (mTOR 阻害剤) (エベロリムス(RAD))が開発された。このRADは、T細胞、B細胞及び血管平滑筋細胞の増殖をGI期で阻害する機能および血管内皮細胞の増殖抑制効果があり、CAVの予防や治療に効果が期待されている。また、RAD使用時にはCNIを減量するが、このCNI減量により腎機能の改善が得られている。さらに、Ebstein-Barrウイルス感染リンパ球の増殖を抑制する効果も報告されており、PTLD発症時の治療においてCNIを減量する際に用いることでPTLDのコントロールに有効である。しかし、RADは平滑筋増殖抑制作用を有するため、創傷治癒の面から注意する必要がある。補助人工心臓によるブリッジ例が多数を占める我が国では、移植後早期からの使用には注意が必要である。また、手術を行う場合には、MMFへの切り替えが必要となる。

国立循環器病研究センターでは、Tac、MMF、PRDの三者併用療法を主体とし、腎機能障害例、CAV例、PTLD例及びMMF不耐容例に対しては、MMFからRADへ切り替えを行っている。2016年2月までに75例の心臓移植を実施してきたが、透析を必要とする腎機能障害は認めておらず、Cardiac Allograft Vasculopathy(CAV)による死亡例も認めていない。また、10年生存率も90%以上と良好な成績を示しており、RADを組み込んだ免疫抑制療法が有用と考えている。

今後、長期管理例とともに、小児例や高齢者に

対する免疫抑制療法に関して検討を続ける必要がある。

文 献

- 1) Nakatani T. Heart transplantation. *Circ J.* 2009;73 Suppl A:A55-60.
- 2) 中谷武嗣. 心臓移植の現状と展望. 成人病と生活習慣病. 2016;46 982-988.