総説

腎移植における医学的・社会的課題

大阪大学医学部泌尿器科学教室

石橋道男 園田孝夫

MEDICAL AND SOCIAL ISSUES IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Michio Ishibashi and Takao Sonoda

Department of Urology, Osaka University Hospital

I. はじめに

末期腎不全に対する外科的治療としての腎移植がより安全により確実に、高い生存率・生着率がえられるようになれば、患者からの腎移植への期待はますます大きくなるであろう。腎移植成績は、サイクロスポリンの導入¹⁾、そして、急性拒絶反応治療薬としてモノクローナル抗体, muromonab CD3 (Orthoclone OKT3®)の臨床応用²⁾³⁾により向上しており、そのなかでも死体腎移植成績の向上はめざましい。1年生着率は、血縁者間生体腎移植と死体腎移植のいずれにおいても約80~90%となっている⁴⁾⁵⁾。この1年目に生着している症例のうち、約20%は慢性拒絶反応のため、2, 3年後には移植腎機能を喪失し、血液透析へ再導入となるが、残りの症例はおおむね長期の安定した腎機能を維持し、ほぼ完全な社会復帰が可能となる⁶⁾。このように、比較的安定した治療成績がえられるようになり、腎移植術そのものは、一般的な治療技術のひとつに移行しつつあるといえる。そして、腎移植術は、通常の医療体制と違って、臓器の提供者なしにはなりたない移植医療としての特殊性をあわせもっている。この移植医療としての腎移植も、移植医療のための社会的条件整備が徐々にすすみつつあり、特殊なものから一般的なものになる兆しもみられている。今後、わが国においてひろく腎移植が移植医療としておこなわれるためには、ひとつには、拒絶反応をいかに制御し安全かつ確実に成績があげられるようにするか、そして、臓器提供をより可能とする医学的・社会的諸条件をいかに整備するか、このふたつのことが、中心的な課題となろう。

II. 拒絶反応制御への課題

サイクロスポリンと OKT3の導入によって、腎移植

における拒絶反応をより安全により確実に制御することができるようになっているが、まだ、1年目までに約10%の頻度で制御不可能な拒絶反応があり、その後の慢性拒絶反応もふくめると全症例の約3割は、現在の免疫抑制療法によっては制御の不可能なものといえる^{4)~6)}。拒絶反応そのもの⁷⁾⁸⁾、あるいは拒絶反応の治療⁹⁾¹⁰⁾そのものが、発症原因とされているサイトメガロウイルス (cytomegalovirus, CMV) 感染症は、致死的な混合感染や、拒絶反応を誘発し移植腎機能を喪失する原因となるため¹¹⁾¹²⁾、拒絶反応の制御にとって大きな課題となっている。すなわち、拒絶反応の抑制法を考えるうえで、常に CMV 感染症との関係を明らかにしながら検討することが、必要である。

拒絶反応の機序があきらかになると、それをもとにして新しい免疫抑制療法を臨床に導入する可能性につながる。臨床への応用の条件としては、簡便さが必要である。最近の拒絶反応の機序に関する研究¹³⁾として、拒絶反応にかかわる免疫担当細胞の細胞膜上の各種抗原や細胞膜上レセプターに対するモノクローナル抗体を用いたものが主流となっている。すなわち、種々の免疫担当細胞に対するモノクローナル抗体を、移植と同時に投与することによって、移植臓器の生着延長効果をみて拒絶に関わる免疫担当細胞を確かめる方法が導入された^{14)~17)18)}。この方法は、マウスやラットの移植実験ばかりでなく^{16)~24)}、臨床にも応用の試みがなされている²⁵⁾²⁶⁾。そのほかに、サイクロスポリンに代表される免疫抑制剤による免疫抑制作用機序の研究²⁷⁾、そして、抗血清や細胞成分の投与による enhancement 導入を用いた古くからの実験的研究は²⁸⁾²⁹⁾、いずれも拒絶反応の機序を明らかにするうえで、有用な方法といえる。移植免疫研究における再現性の点から、動物

を用いた移植実験では、マウスとラットが主に対象となる。とくに、ラットを対象とした移植実験は有用であるが、ラットとヒト相互の共通した免疫現象をとらえてこそ、実験モデルが有効なものとなるので、種間における拒絶反応の機序の相異・共通点を常に念頭におき研究をすすめることが必要である。

拒絶反応と免疫学的活性化指標²¹⁾³⁰⁾。抗原刺激をうけ活性化した免疫細胞は、一過性に細胞膜上に、Interleukin 2レセプター (IL-2R) を表現する^{31)~33)}。拒絶反応の標的となる細胞にくみこまれている主要組織適合抗原 (Major Histocompatibility Complex, MHC) は、活性化細胞から分泌されるサイトカインによって調節をうけ、標的細胞の膜上に新たに表現される³⁴⁾³⁵⁾。拒絶反応時の浸潤細胞中には活性化マクロファージが存在する^{21)36)~38)}。そして、活性化細胞からは、Interleukin 1 (IL-1), IFN- γ , Tumor Necrosis Factor (TNF- α/β) などの各種サイトカインが分泌される^{39)~41)}。以上の免疫学的現象は、ラット・マウス移植実験の検討によって認められた“活性化指標”である。

IL-2R は、活性化された CD4, CD8 各陽性 T 細胞、一部の B 細胞、マクロファージ、樹状細胞上に表現される³²⁾。活性化された細胞上に表現される IL-2R は、構造上多様性がみとめられている⁴²⁾。2 種類の反応基があり、55Kd (p55 サブユニット, β -chain) と 75Kd (p75 サブユニット, α -chain) は、IL-2 と親和性は低いから中等度の強さで結合する。他に、強い親和性をもつとされる γ -chain がある。この IL-2R をもつ細胞は、IL-2 と結合し細胞内にとりこまれ、IL-2 依存性の増殖をきたす。現在、この活性化された細胞上に表現される IL-2R 分子に対するモノクローナル抗体が、拒絶反応の治療薬として、有効であるかが、動物実験^{16)20)~24)43)} から臨床レベル^{25)26)44)~46)} にまで広く検討されている。

Tilney らのグループは²¹⁾³⁰⁾、ラット心移植モデルをつかって、拒絶反応時の活性化指標、すなわち、IL-2R 陽性細胞がみられること、MHC クラス II 抗原が細胞膜上に検出されること、そして、活性化マクロファージが存在すること、を明らかにした。対照として、サイクロスポリンの投与をうけた、拒絶反応のみられない移植心や、免疫遺伝学的に同系な移植心、それらの浸潤細胞中には、活性化指標はごくわずかにしかみられない。一方、移植前にドナーからの輸血などの前処置をうけ、enhancement 状態にある生着中の移植心浸潤細胞中には、活性化指標をもつ細胞が、末処置群の急性拒絶反応時のときと量的に同程度に認められる。

この enhancement 状態にある移植心は、サプレッサー細胞や抗イディotyp 抗体などの細胞性・液性の抑制因子によって、拒絶反応からまぬがれていると考えられているが²⁹⁾、enhancement 時にも、これら活性化指標が見い出されることから³⁰⁾⁴⁷⁾、臨床における拒絶反応時の免疫学的活性化指標をとりあげる際には、慎重な検討が必要となるであろう。

腎移植臨床における免疫学的モニタリングの手段として、拒絶反応時の腎生検による組織採取、移植腎からの吸引生検法による細胞採取 (Fine Needle Aspiration Biopsy, FNAB)、そして、尿中の細胞採取がある。臨床の場合、動物実験と異なり、腎生検の施行時期が必ずしも一定せず、また、種々の免疫抑制療法が施行されているため、移植腎浸潤細胞の結果からひとつの結論を導くのは容易ではない。さらに、ウイルス感染症を合併していると、拒絶反応だけの病態を把むことが困難となる。Raffery ら⁴⁸⁾は、移植後 1 週間以内に計画的に実施した腎生検を行ない、活性化指標のうち、活性化マクロファージの浸潤が拒絶反応例に著明であり、MHC クラス II 抗原の表現は拒絶反応に特有ではない (IL-2R 陽性細胞については未検討であるが) 結果を報告している。活性化マクロファージと拒絶反応とが関係する事象は^{21)36)~38)}、最近でも単球・マクロファージに対する種々の新しいモノクローナル抗体を用いた検討によって、裏付けされている^{49)~51)}。単球・マクロファージが拒絶反応となんらかの関わりをもち、拒絶反応にとっても重要な免疫担当細胞であることは認識されているが、エフェクター機能としての単球・活性化マクロファージの免疫応答を試験管内レベルにおいて知る方法がないため、移植免疫反応における活性化マクロファージの意味づけがあいまいとなっている。この点について、著者は、新しい単球エフェクターとして spontaneous plaque-forming cell (SPFC) 単球を見い出した⁵²⁾。SPFC は、ヒト赤血球抗原を認識し溶血する細胞性エフェクターであり、溶血機序として SPFC 単球からの補体、oxygen radicals の分泌が考えられている。SPFC 単球の産生は、T 細胞や単球の調節性細胞によって、制御をうけている。SPFC 陽性単球は、たかだか全単球のうちの 7% 以下の比率しかない。そして、同種移植免疫反応の試験管内モデルとして、受者と提供者間において、両者の、単球をふくむ、末梢単核球分画の混合培養によって、提供者に対する SPFC 陽性単球の産生の程度を知ることができる、すなわち、MLC-SPFC assay を確立し

た。この SPFC 単球の発見により、今後、移植免疫反応における、エフェクターとしての単球・マクロファージ系の意義が明らかにされていくものと考えている⁵³⁾。拒絶反応時における浸潤細胞中の T 細胞の意義は、CD4/CD8比に関係はなく、むしろ T 細胞数の絶対的な数の増加にある⁴⁸⁾⁵⁴⁾。FNAB によっても、IL-2R 陽性細胞、活性化マクロファージ、活性化 T 細胞の活性化指標が有用であることが示されている^{55)~57)}。尿中の腎由来細胞や免疫担当細胞を採取し、免疫組織学的方法による検討は⁵⁸⁾⁵⁹⁾、拒絶反応の場を反映した情報を得ることができ、有力な免疫学的モニタリングとなる可能性がある。

モノクローナル抗体と免疫抑制

1981年 Cosimi²⁾によって、急性拒絶反応の治療薬として、OKT3、マウス IgG2a 抗ヒト CD3モノクローナル抗体が初めて臨床応用され、有効性が認められ広く臨床使用されるようになっていく³⁾。このモノクローナル抗体 (monoclonal antibody, 以下 mAb と略す) の in vivo 投与により、マウス・ラットにおける拒絶反応機序の研究に新しい方法論が導入され^{14)15)17)~19)}、拒絶反応に関わる免疫担当細胞を同定することが可能となった。これまで、拒絶反応を誘導する T 細胞集団を同定するためには、マウスおよびラットを用い、胸腺摘出、X 線全身照射の後に、T 細胞集団を除去した骨髓細胞を移入した“B”マウス又は“B”ラットを作成した後、しらべたい T 細胞を移入し拒絶反応を惹起することができるかによって、検討する方法が用いられていた⁶⁰⁾⁶¹⁾。“B”動物作成とは異なり、移植前に標的とする T 細胞に対する mAb を投与し、その結果として、移植臓器の生着延長と末梢血中の標的細胞の陰性化を

指標にしながら、拒絶反応に関わる細胞集団を検討しようとする方法である¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。マウス同種皮膚移植時に、抗 CD4 (抗 L3T4) か抗 CD8 (抗 Lyt-2) mAb を投与した時、クラス I 抗原不適合間移植では CD8陽性 T 細胞を標的にした mAb が有効で拒絶反応抑制効果を示し、クラス II 抗原不適合では CD4陽性 T 細胞と反応する mAb が効果を示すが、いずれの場合も単独より抗 CD4 と抗 CD8 mAb を同時に投与した時がはるかに確実な生着延長効果^{14)15)17)~19)}を示す。ただし、この実験モデルでは、minor H-2抗原の違いによる比較的弱い組織不適合間の組み合わせにおいて、CD4、CD8に対する mAb が有効であり、強い H-2不適合間の場合は、mAb より、ATG (antithymocyte globulin) のポリクローナル抗体が有効である⁶²⁾⁶³⁾。拒絶反応時の活性化指標のうち、IL-2R 陽性細胞に着目し、IL-2R に対する mAb の in vivo 投与による免疫抑制効果の研究が、マウス¹⁶⁾¹⁹⁾、ラット²¹⁾²²⁾、primate²³⁾のみならず、臨床において²⁵⁾²⁶⁾⁴⁴⁾、なされている。IL-2R に対する mAb として、 α -chain、 β -chain として、双方共通の epitope に対する mAb があるが、どの epitope に対する mAb が拒絶反応の抑制に有効かが検討されている。ラットにおいては、 β -chain に対する mAb と α -と β -chain に共通な mAb が有効である²¹⁾⁴³⁾。IL-2R に対する mAb の抑制効果の実験も、弱い組織不適合間の組み合わせでなされている。

OKT3が初めて臨床応用されて以来、OKT3がすぐれた急性拒絶反応抑制効果をもつことは、すでに明らかとなっている。OKT3の急性拒絶反応に対する寛解率は約90%である³⁾⁶⁴⁾。OKT3導入以来、表に示すようないろいろな種類の mAb が臨床に応用されている。

Table 1 Monoclonal antibodies under clinical evaluation except OKT3.

Name of monoclonal antibody	Origin of animal	Isotype	Specificity	Clinical dose (iv)	Clinical efficacy on		References
					rejection therapy	prophylaxis therapy	
Orthoclone OKT3®	murine	IgG2a	CD3	5 mg/d	+	+	(3) (64) (74)
BMA 031	murine	IgG2b	α/β -TCR	5—50 mg/d	+	±	(66) (67)
T ₁₀ B ₉ ・1A-31A	murine	IgMK	CD3/TCR	6 mg/d	±~+	n.d.	(68)
RIV9	murine	IgG3	CD3	5 mg/d	+	n.d.	(65)
Leu 2a	murine	IgG2a	CD8	10 mg/d	±~+	n.d.	(73)
33B3・1	rat	IgG1	β -chain IL-2R	10—20 mg/d	—	+	(25) (24)
anti-Tac	murine	IgG2a	β -chain IL-2R	20 mg/d	n.d.	+	(45) (46)
							(26)

TCR : T cell receptor n.d. : not done

OKT3のほか、CD3に対する mAb でも isotype の異なるもの⁶⁵⁾、T 細胞レセプター (T cell receptor, TcR) に対するもの^{66)~68)}、そして、IL-2R に対するものについて、急性拒絶反応に対する抑制効果と移植と同時の投与による急性拒絶反応発症に対する予防効果について検討がなされている^{25)26)44)~46)}。OKT3の臨床上の課題として、第1に、OKT3によっても制御しえない急性拒絶反応例の存在³⁾、第2に、OKT3投与後に高頻度に発症する CMV 感染症⁶⁹⁾⁷⁰⁾、第3に、OKT3投与後の抗マウス抗体の産生⁶⁴⁾⁷¹⁾⁷²⁾、がある。第1の点については、新たな免疫抑制剤の出現を期待するしか方策はない。第3の点に関して、OKT3投与後の抗マウス抗体陽性率は約30~50%³⁾⁶⁴⁾⁷¹⁾であり、抗体陽性率も OKT3 投与中の免疫抑制法にも依存する⁷¹⁾。抗マウス抗体陽性例への OKT3の再投与は、効果が減弱する点から⁷¹⁾、異なる isotype の mAb あるいは異なる特異性を示す mAb で再投与に対しては適応となるだろう。現在、臨床治験中 (欧米にて) にある mAb がすぐれた免疫抑制効果を有するものがみつければ、新たな免疫抑制剤の展望を開くものになるだろう。BMAO31⁶⁶⁾⁶⁷⁾は、TcR の public determinant に対する mAb であり、西独を中心に臨床治験がなされ、拒絶反応の治療と予防の両方に効果が認められている。IL-2R に対する mAb としては、 β -chain に対する mAb が使用されているが²⁵⁾²⁶⁾、急性拒絶反応発症の予防効果はあるものの²⁵⁾⁴⁵⁾、急性拒絶反応時の治療効果はない⁴⁶⁾。T₁₀B₉・1A-31A⁶⁸⁾は、CD3b と TcR の両方と反応する mAb であり、OKT3より速効性で副作用が軽いといわれている。CD8に対する mAb の急性拒絶反応抑制効果は OKT3より弱いと認められる⁷³⁾。mAb と抗胸腺、抗リンパ球グロブリンなどのポリクローナル抗体との抑制効果の比較については、mAb の方がポリクローナル抗体より、急性拒絶反応時の治療効果そして予防投与による急性拒絶反応抑制効果いずれにおいて、無作為下になされた臨床研究によって⁶⁴⁾⁷⁴⁾、すぐれていることが示されている。もちろん、mAb の単独投与による免疫抑制導入によって、急性拒絶反応の発症を予防することは不可能である⁷⁵⁾。多くの mAb が臨床応用されようとしているが、このような臨床の試みは、一方において、拒絶に関わる免疫担当細胞を明らかにしうる点で意義をもち、今後とも臨床研究面での展開が続くであろう。

OKT3使用上の課題として、OKT3投与後に CMV 感染症を高頻度におこし、混合感染による致死的な重

症感染症になることがある。腎移植の場合は、心臓・肝臓の移植と違って、拒絶反応のため移植腎機能が機能廃絶しても、血液浄化法による社会復帰が可能であるので、いわゆる過剰免疫抑制による重症感染症からの死亡は避けなければならない。OKT3投与による感染症を抑えるには基礎免疫抑制法が大きく影響するといわれている⁶⁹⁾。ヒト CMV は、初感染後は白血球や腎尿管上皮内に潜伏感染として存在する。臓器移植における CMV 再活性化や初感染を促進する因子として、第1に、宿主対移植片反応や移植片対宿主反応の移植免疫反応それ自身⁷⁸⁾、第2に、免疫抑制剤の直接作用、が挙げられる⁹⁾¹⁰⁾。第2の点についての最近の我々の研究では¹⁰⁾、通常の臨床での薬剤血中濃度レベルと同じ薬剤濃度を用いた試験管内における CMV 増殖への免疫抑制剤の作用を検討したところ、プレドニゾロンがもっとも強い CMV 増殖・感染促進作用を示し、次いでサイクロスポリンも促進作用を有す。ミゾリビンとアザチオプリンは、逆に CMV 増殖・感染への抑制作用をもち、サイクロスポリンとプレドニゾロンを併用した場合にみられる CMV 増殖に対しても、ともに抑制を示す。OKT3の効果を最大に生かし副作用を最小限にとどめるためには、免疫抑制導入療法において、可能な限り CMV の再活性化や初感染をひきおこしやすい薬剤—プレドニゾロン、サイクロスポリン、ALGなどを少量にて用い、同時に、CMV 増殖に抑制的に作用するブレデニンやアザチオプリンを併用することが望ましい。臓器移植における CMV 感染の制御については、抗ウイルス剤による制御も必要であるが、長期的にみれば、CMV 感染にも重要と思われる。ドナー・レシピエント間の拒絶反応の程度を決定する組織適合性や新しい免疫抑制剤もふくめた免疫抑制剤の使用法をふくめた検討が必要であろう。

サイクロスポリンの有効性と課題

サイクロスポリンはすぐれた免疫抑制効果をもち、臓器移植免疫抑制療法の中心的薬剤である¹⁾。副作用の腎毒性は投与量を減量することで、临床上、許容されるものとなっている。サイクロスポリンの減量と同時に、他の薬剤の使用が必要となり、そのためにさまざまな多剤併用療法が工夫されている⁷⁶⁾。わが国では、独自に、ミゾリビンを併用した三剤併用療法がなされている⁷⁷⁾⁷⁸⁾。いずれの方法によっても、死体腎移植で1年生着率約80~90%をえるが、先に述べたように、長期にみると、移植後2、3年後には70%の生着率となる^{4)~6)}。すなわち、サイクロスポリンによっても拒絶反

応を制御しえない症例が存在するわけで、この点を明らかにすることは、今後の免疫抑制療法を考えるうえで重要となるであろう。最近、サイクロスポリンの試験管内における免疫担当細胞への抑制作用について、抵抗性を示す症例があり、それら症例の予後がサイクロスポリンに感受性を有す症例と比較して不良なことが報告されている⁵³⁾⁷⁹⁾⁸⁰⁾。試験管内における MLC⁷⁹⁾または PHA⁸⁰⁾試験にサイクロスポリンを添加した時に、MLC または PHA 反応を抑制できないサイクロスポリン抵抗性を示す症例があり、生着率は感受性を示す症例に比して劣っている。著者らも⁵³⁾、SPFC 単球の産生系にサイクロスポリンを添加した時に、SPFC 単球産生を抑制しえない症例があり、抵抗性症例の生着率は長期的にみて不良となっている。すなわち、サイクロスポリン症例の慢性拒絶反応例において、サイク

ロスポリン抵抗性の免疫担当細胞が関わっている可能性が示唆される。今後は、腎移植患者の予後を決定する因子のなかに、免疫担当細胞の免疫担当細胞に対する感受性という概念を導入する必要がある、これからの免疫抑制療法の課題となるであろう。

新しい免疫抑制剤の開発として、わが国から生みだされた FK506⁸¹⁾⁸²⁾と 15-deoxyspergualin⁸³⁾⁸⁴⁾ (15-DSG) がある。FK506は、T 細胞への免疫抑制効果の点で、サイクロスポリンより100倍も強い抑制効果をもち⁸¹⁾、米国にて pilot study がなされている。一方、15-DSG は、T 細胞への抑制効果よりは単球・好中球系への抑制活性をみとめる⁸²⁾。15-DSG は拒絶反応時の抑制にすぐれた効果を示し、現在、わが国において、腎移植における急性拒絶反応の抑制効果を検討する初期 II 相試験が実施され、急性拒絶に対する抑制効果が

表2 腎移植—移植医療の推進のための社会的事業

年 月 日	大阪大学、大阪府、近畿の状況
昭和54年12月18日	「角膜及び腎臓の移植に関する法律」の制定と施行 (遺族の承諾のもとにおいて、死体からの腎臓摘出に関する死体損壊罪の違法性阻却)
昭和55年 6 月 6 日	財団法人大阪腎臓バンクの設立 (大阪府下において腎疾患の治療に関する学術研究を助成し、腎不全患者に対し、最善かつ十分な医療保護が加えられるよう、血液浄化法および腎移植に関する知識の啓発普及、腎提供希望者および腎移植希望者の登録等、腎不全治療に関する必要な事業を行ない……福祉の向上に寄与することを目的とする。)
昭和59年 6 月14日	脳死判定基準作成 (大阪大学医学部脳死検討委員会)
昭和60年10月24日	大阪大学医学部倫理委員会設置
昭和61年 7 月15日	大阪府腎移植推進連絡協議会発足 (腎移植の普及を図るため大阪府下の医療機関及び大阪腎臓バンクと連携し、提供腎の確保と円滑な死体腎移植の指進に寄与することを目的とする)
昭和62年 2 月12日	大阪大学医学部附属病院脳死判定に関する委員会設置 (本院における脳死の判定を適正に行うことを目的とする)
昭和62年 4 月23日	大阪大学医学部附属病院脳死判定実施要綱制定 (脳死判定の基準及び実施上の必要な事項について定める)
昭和63年 1 月20日	大阪大学医学部倫理委員会に対し、脳死の臓器提供者から適応患者への心・肝・腎移植を第一外科、第二外科、泌尿器科から申請
平成元年 2 月17日	大阪府腎移植施設会議発足 (大阪府下における腎移植(死体腎移植)を円滑に推進するため、腎移植実施医療機関相互の連携を図るとともに、腎移植実施に関する指針を定め、もって大阪府腎移植ローカルエリア・ネットワークの構築を図ることを目的とする)
平成元年 3 月17日	近畿地区腎移植推進協議会発足 (近畿地区地方腎移植センター(兵庫県立西宮病院内)と近畿 4 府県(大阪、兵庫、奈良、和歌山)の医療機関及び行政機関等が十分な連携と調整を行い、当該地域の腎移植の円滑な推進を図ることを目的とする)
平成元年 4 月 4 日	大阪大学医学部倫理委員会が心・肝・腎移植の申請に対し中間勧告
平成元年 8 月20日	大阪大学医学部附属病院移植医療連絡委員会設置 (本院における移植医療に関連した諸問題を検討することを目的とする)
平成元年 8 月 4 日	近畿臓器移植連絡会議発足 (近畿地区における臓器移植(心・肝・腎など)を円滑に推進するため各臓器移植実施医療機関相互の連携と近畿臓器移植ネットワークの構築を目的とする。現在、作業部会で具体的な作業を行っている)
平成元年10月14日	近畿脳死研究会発足 (臓器移植を踏まえた脳死の研究を行う)

認められている。

III. 移植医療としての腎移植

第三者からの善意による臓器提供によってのみ可能となる移植医療としての腎移植は、昭和54年に成立した“角膜および腎臓移植に関する法律”以来10年が経過しており、わが国での普及が十分な段階にあるとは言いが、徐々にではあるが、移植医療体制の医学的・社会的条件の整備にともない、理解をえつつあると思われる。透析療法をうけている末期腎不全患者にとって、腎移植をうけ、健康をとりたいとする気持は、一方において脳死段階で臓器提供を決意した患者家族があるとすれば、医療側が慎重な配慮に裏づけられた移植医療システムを構築することによって、満たされるであろう。また、よりよい移植医療システムと腎移植の成果に対する社会的評価、と同時に、脳外科・救命救急医療の治療過程において得られる信頼、これら医療側への信頼があれば、脳死段階の中にある、遺族が臓器提供を決意するための前提条件のひとつが成立するであろう。問題は、どのような移植医療システムをつくるか、であり、同時に、システムを支える医療スタッフの質である。腎移植における移植医療システムは、脳死段階で施行される心臓・肝臓移植との関わりをぬきに論じることではできないであろう。システムの運用面において、心臓・肝臓移植との共通点、相違点を現実にてらしあわせ、他領域の移植医間との十分な検討を行なうことが必要である。移植医療システムは、医学的・社会的諸事項からなる。医学的には、最新の医学的実績に基づいた厳格な脳死判定基準とその運用システムの存在（たとえば、脳死判定委員会とその運用細則が確立していること）、移植医療においては相対的に提供者数と受者数との不均衡は不可避免であるため、医学的成果に立脚した公正な受者の選択基準、とそれに基づいた受者の登録システムや移植施設の決定方法の確立、臓器提供医療施設と移植医療施設間における臓器提供の情報伝達と臓器摘出術の相互の理解、および、心臓・肝臓移植医療施設間との連絡会議の設立、などがある。社会的には、脳死を個体死とした時の死亡時刻の確認方法、監察医務医制度と脳死段階での臓器提出の医学的・法的運用の検討、脳死段階での臓器摘出の医療費支払いの方法、臓器移植を支える財政的基盤としての財団法人の腎臓バンクと行政間との調整、などがある。現在、脳死段階での移植を行なうことを目的として、大学の倫理委員会への申請がなされているが、このような積極的な動きに

よって、移植医療システムの確立に心要な、現実的な医学的・社会的諸事項が検討され、整備・構築されていくであろう。今後、腎移植にたずさわる移植医が中心となり、多臓器移植をふくめた移植医療システムを創りあべていく必要がある。この際、とくに対象臓器が腎臓である点から、泌尿器科医の果たすべき役割はますます重大となることを忘れてはならない。おわりに、表に、大阪、近畿地区においてこれまですすめられてきている移植医療システムについての経緯と最近の動きを示す。

文 献

- 1) European Multicentre Trial Group: Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: One-year follow-up of a multicentre trial. *Lancet*, ii, 986—989, 1983.
- 2) Cosimi, A.B., Colvin, R.B., Burton, R.C., Rubin, R.H., Goldstein, G., Kung, P.C., Hansen, W.P., Delmonico, F.L. and Russel, P.S.: Use of monoclonal antibodies to T-cell subsets for immunologic monitoring and treatment in recipients of renal allografts. *New Eng. J. Med.*, 305, 308—314, 1981.
- 3) Ortho Multicenter Transplant Study Group: A randomized clinical trial of OKT 3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplantation. *New Eng. J. Med.*, 313, 337—342, 1985.
- 4) Terasaki, P.I., Mickey, M.R., Cecka, M., Cicciarelli, J., Cook, D., Iwaki, Y., Toyotome, A. and Wang, L.: Overview. in *Clinical Transplants*, ed. by Terasaki, P.I., 467—490, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1987.
- 5) 日本移植学会: 腎移植臨床登録集計報告 (1988年). 移植, 24, 409—422, 1989.
- 6) Land, W.: Kidney transplantation—State of the art. *Transplant. Proc.*, 21, 1425—1429, 1989.
- 7) Ho, M., Dowling, J.N. and Armstrong, J.A.: Factors contributing to the risk of CMV infection in patients receiving renal transplants. *Yale J. Biol. Med.*, 49, 17—26, 1976.
- 8) Dowling, J.N.: Enhancement of HCMV infection during GVH reaction. *J. Infect. Dis.*, 135, 990—994, 1977.
- 9) Dowling, J.N., Saslow, A.R., Armstrong, J.A. and Ho, M.: CMV infection in patients receiving immunosuppressive therapy for rheumatologic diseases. *J. Infect. Dis.*, 133, 399—408, 1976.
- 10) Shirakii, K., Ishibashi, M., Okuno, T., Kokado,

- Y., Takahara, S., Tamanishi, K., Sonoda, T. and Takahashi, M.: Effects of cyclosporine, azathioprine, mizoribine, and prednisolone on replication of human cytomegalovirus. *Transplant. Proc.*, (in press) 1990.
- 11) Simmons, R.L., Lopes, C., Balfour, H. Jr., Kalis, J., Rattazzi, L.C. and Najarian, J.S.: Cytomegalovirus: Clinical virological correlations in renal transplant recipients. *Ann. Surg.*, 180, 623–634, 1974.
- 12) Peterson, P.K., Balfour, H.H. Jr., Marker, S.C., Fryd, D.S., Howard, R.J. and Simmons, R.L.: Cytomegalovirus disease in renal allograft recipients: A prospective study of the clinical features, risk factors and impact on renal transplantation. *Medicine*, 59, 283–300, 1980.
- 13) Tilney, N.L. and Kupiec-Weglinski, J.W.: Advances in the understanding of rejection mechanisms. *Transplant. Proc.*, 21, 10–13, 1989.
- 14) Benjamin, R.J. and Waldmann, H.: Induction of tolerance by monoclonal antibody therapy. *Nature*, 320, 449–451, 1986.
- 15) Gutstein, N.L., Seaman, W.E., Scott, J.E. and Wofsy, D.: Induction of immune tolerance by administration of monoclonal antibody to L3T4. *J. Immunol.*, 137, 1127–1132, 1986.
- 16) Kirkman, R.L., Barrett, L.V., Gaulton, G.N., Kelley, V.E., Ythiel, A.Z. and Strom, T.B.: Administration of an anti-interleukin 2 receptor monoclonal antibody prolongs cardiac allograft survival in mice. *J. Exp. Med.*, 162, 358–362, 1985.
- 17) Ichikawa, T., Nakayama, E., Uenaka, A., Monden, M. and Mori, T.: Effector cells in allelic H-2 class I-incompatible skin graft rejection. *J. Exp. Med.*, 166, 982–990, 1987.
- 18) Sharabi, Y. and Sachs, D.H.: Engraftment of allogeneic bone marrow following administration of anti-T cell monoclonal antibodies and low-dose irradiation. *Transplant. Proc.*, 21, 233–235, 1969.
- 19) Smith, D.M., McKisic, M., Stuart, F.P. and Fitch, F.W.: T-lymphocyte subsets: Major histocompatibility antigens rejection of H-2K or H-2I region disparate skin allografts by either Lyt-2⁺ or L3T4⁺ T-lymphocyte subset. *Transplant. Proc.*, 21, 162–164, 1989.
- 20) Kirkman, R.L., Barrett, L.V., Koltum, W.A. and Diamanstein, T.: Prolongation of murine cardiac allograft survival by the antiinterleukin-2 receptor monoclonal antibody AMT-13. *Transplant. Proc.*, 19, 618–619, 1987.
- 21) Hancock, W.W., Lord, R.H., Colby, A.J., Diamanstein, T., Rickles, F.R., Diskstora, C., Hogg, N.Z. and Tilney, N.L.: Identification of IL-2R⁺ T cells and macrophages within rejecting rat cardiac allografts, and comparison of the effects of treatment with anti-IL-2R monoclonal antibody or cyclosporine. *J. Immunol.*, 138, 164–170, 1987.
- 22) Kupiec-Weglinski, J.W., van der Meide, P., Stunkel, K.G., Tanaka, K., Diamanstein, T. and Tilney, N.L.: Interleukin 2 receptor directed therapy in rat recipients of cardiac allografts: Synergistic and antagonistic interactions with the gamma interferon network. *Transplant. Proc.*, 21, 992–993, 1989.
- 23) Shapiro, M.E., Kirkman, R.L., Read, M.H., Puskas, J.D., Mazoujian, G., Letvin, N.L., Carpenter, C.B., Milford, E.L., Waldmann, T.A., Strom, T.B. and Sclossman, S.F.: Monoclonal anti-IL-2 receptor antibody in primate renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 19, 594–598, 1987.
- 24) Friend, P.J., Calne, R.Y., Hale, G., Waldmann, H., Evans, D.B., Rolles, K., Thiru, S. and Gore, S.: Prophylactic use of an antilymphocyte monoclonal antibody following renal transplantation: A randomized controlled trial. *Transplant. Proc.*, 19, 1898–1900, 1987.
- 25) Soullillou, J.P., Peyronnet, P., LeMauff, B., Hourmant, M., Olive, D., Maeas, C., Delaage, M., Hirn, M. and Jacques, Y.: Prevention of rejection of kidney transplants by monoclonal antibody directed against interleukin 2. *Lancet*, 1, 1339–1342, 1987.
- 26) Kirkman, R.L., Shapiro, M.E., Carpenter, C.B., Milford, E.L., Ramos, E.L., Tilney, N.L., Waldmann, T.A., Zimmerman, C.E. and Strom, T.B.: Early experience with anti-Tac in clinical transplantation. *Transplant. Proc.*, 21, 1766–1768, 1989.
- 27) Andrus, L. and Lafferty, K.J.: Inhibition of T-cell activity by cyclosporine A. *Scand. J. Immunol.*, 15, 449–458, 1982.
- 28) Fabre, J.W. and Morris, P.J.: Passive enhancement of homozygous renal allografts in the rat. *Transplantation*, 18, 428–435, 1974.
- 29) Davies, D.A.L.: Enhancement in Transplantation Immunology Clinical and Experimental. Edited by Calne, R.Y. p. 208–221, Oxford University Press, 1984.
- 30) Lord, R.H.H., Padberg, W.M., Hancock, W.W.,

- Kupiec-Weglinski, J.W. and Tilney, N.L.: Correlation of macrophage and NK cell numbers with "activation markers" in rat cardiac allografts. *Transplant. Proc.*, 21, 449–450, 1989.
- 31) Uchiyama, T., Broder, S. and Waldmann, T.A.: A monoclonal antibody (anti-Tac) reactivity with activated and functionally mature human T cells. I. Production of anti-Tac monoclonal antibody and distribution of Tac(+) cells. *J. Immunol.*, 126, 1393–1397, 1981.
 - 32) Smith, K.A.: Interleukin 2. *Annu. Rev. Immunol.*, 2, 319–333, 1984.
 - 33) Waldmann, T.A.: The structure, function, and expression of interleukin-2 receptors on normal and malignant lymphocytes. *Science*, 232, 727–732, 1986.
 - 34) Halloran, P.F., Wadgymar, A. and Antanried, P.: The regulation of expression of major histocompatibility complex products. *Transplantation*, 41, 413–420, 1986.
 - 35) Harris, H.W. and Gill, T.J. III.: Expression of class I transplantation antigens. *Transplantation*, 42, 109–117, 1986.
 - 36) Häyry, P., von Willebrand, E., Parthenais, E., Nemlander, A., Soots, A., Lautenschlager, I., Alfoldy, P. and Renkonen, R.: The inflammatory mechanisms of allograft rejection. *Immunol. Res.*, 77, 85–142, 1984.
 - 37) MacPherson, G.G. and Christmas, S.E.: The role of the macrophage in cardiac allograft rejection in the rat. *Immunol. Rev.*, 77, 143–166, 1984.
 - 38) Mason, D.W., Dallman, M.J., Arthur, R.P. and Morris, P.J.: Mechanisms of allograft rejection: The roles of cytotoxic T-cells and delayed-type hypersensitivity. *Immunol. Rev.*, 77, 167–184, 1984.
 - 39) Lowry, R.P., Magghesco, D.M. and Blackburn, J.H.: Immune mechanisms in organ allograft rejection. IV. Delayed-type hypersensitivity and lymphotoxin in experimental renal allograft rejection. *Transplantation*, 40, 183–188, 1985.
 - 40) Halloran, P.F., Cockfield, S.M. and Madrenas, J.: The mediators of inflammation (interleukin 1, interferon- γ , and tumor necrosis factor) and their relevance to rejection. *Transplant. Proc.*, 21, 26–30, 1989.
 - 41) Maury, C.P.J. and Teppo A.-M.: Raised serum levels of cachectin/tumor necrosis factor α in renal allograft rejection. *J. Exp. Med.*, 166, 1132–1137, 1987.
 - 42) Sharon, M., Klausner, R.D., Cullen, B.R., Chizzonite, R. and Jeonard, W.J.: Novel interleukin-2 receptor subunit detected by cross-linking under high-affinity conditions. *Science*, 234, 859–863, 1986.
 - 43) Tellides, G., Dallman, M.J. and Morris, P.J.: Mechanism of action of interleukin-2 receptor (IL-2R) monoclonal antibody (MAb) therapy: Target cell depletion or inhibition of function? *Transplant. Proc.*, 21, 997–998, 1989.
 - 44) Cantarovich, D., Le Mauff, B., Hourmant, M., Peyronnet, P., Jacques, Y., Boeffard, F., Hirn, M. and Souliou, J.P.: Prophylactic use of a monoclonal antibody (33B3. 1) directed against interleukin 2 receptor following human renal transplantation. *Am. Kidney Dis.*, 11, 101–106, 1988.
 - 45) Cantarovich, D., Le Mauff, B., Hourmant, M., Giral, M., Denis, M., Jacques, Y. and Souliou, J.P.: Anti-IL2 receptor monoclonal antibody (33B3. 1) in prophylaxis of early kidney rejection in humans: A randomized trial versus rabbit antithymocyte globulin. *Transplant. Proc.*, 21, 1769–1771, 1989.
 - 46) Cantarovich, D., Le Mauff, B., Hourmant, M., Giral, M., Denis, M., Hiru, M., Jacques, Y. and Souliou, J.P.: Treatment of acute kidney rejection episodes with monoclonal antibody directed against IL2 receptor: A pilot study. *Transplant. Proc.*, 21, 1785–1786, 1989.
 - 47) Dallman, M.J., Wood, K.J. and Morris, P.J.: Specific cytotoxic T cells and found in the nonrejected kidneys of blood-transfused rats. *J. Exp. Med.*, 165, 566–571, 1987.
 - 48) Raftery, M.J., Seron, D., Hartley, B., Koffman, G. and Cameron, J.S.: Immunohistological analysis of the early renal allograft biopsy. *Transplant. Proc.*, 21, 280–281, 1989.
 - 49) Bogman, M.J.J.T., Dooper, M.M., Assman, K.J. M., Van de Winkel, J.G.J., Tax, W.J.M., Maass, C.N. and Koene, R.A.P.: Immunohistologic staining of renal transplant biopsies with monoclonal antibody WT14: A new parameter for the diagnosis of rejection. *Transplant. Proc.*, 21, 1886–1887, 1989.
 - 50) Gassel, A.M., Radzum, M.L., Hansman, H.-J., Weyand, M. and Konertz, W.: Monocytes and macrophages in the rejection of human cardiac allografts. *Transplant. Proc.*, 21, 2514–2516, 1989.
 - 51) Zappala, S.M., Khavli, R.B., Miller-Graziano, C., Takayama, T.K., Stoff, J.S. and Menon, M.:

- Evaluation of monocyte procoagulant activity as a parameter for immunologic monitoring in renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 21, 1844—1845, 1989.
- 52) Ishibashi, M., Kokado, T., Takahara, S. and Sonoda, T.: Cellular immune response against human red blood all antigens and renal allograft rejection. *Transplant. Proc.*, 19, 4511—4515, 1987.
 - 53) Ishibashi, M., Jiang, H., Kokado, Y., Takahara, S. and Sonoda, T.: Immunopharmacologic effects of immunosuppressive agents explored by a new effector monocyte generation assay. *Transplant. Proc.*, 21, 1854—1858, 1989.
 - 54) MacWhinnie, D.L., Fuggle, S.V., Azevedo, L.S., Carler, N.P. and Morris, P.J.: Correlation of HLA class II antigen induction and cellular infiltration in renal allograft rejection. *Transplant. Proc.*, 21: 320—321, 1989.
 - 55) Pfeffer, R.F., Gjertsen, H.A., Gaudernack, G., Lexon, P.B., Sodal, G. and Thorsby, E.: Analysis of infiltrating lymphocytes from fine needle aspiration biopsies in kidney transplant patients by a rapid and sensitive immunomagnetic method. *Transplant. Proc.*, 21, 354—355, 1989.
 - 56) Helderma, J.H., Hernandez, J., Glennie, J. and Womble, D.: Analysis of the IL-2 receptor by monoclonal antibody of fine needle aspiration specimens. *Transplant. Proc.*, 21, 3574—3575, 1989.
 - 57) Cunningham, P.R.G., Gross, U., Matthews, C., Sash, C., Thomas, F. and Thomas, J.: Differential effects of immunosuppressive agents on mononuclear cells infiltrating human renal allografts. *Transplant. Proc.*, 21, 194—195, 1989.
 - 58) Dooper, M.M.Ph., Bogman, M.J.J.T., Maass, C. N., Vooy, G.P. and Koene, R.A.P.: Immunocytology of urinary sediments in the diagnosis of rejection of renal allografts. *Transplant. Proc.*, 21, 1873, 1989.
 - 59) Segasothy, M., Birch, D.F., Fairley, K.F. and Kincaid-Smith, P.: Monoclonal antibody identification of nucleated cells in urine: Diagnosis of allograft rejection. *Transplant. Proc.*, 21, 1878—1879, 1989.
 - 60) Loveland, B.E. and McKenzie, I.F.C.: Cells mediating graft reject in the mouse. II. Ly phenotypes of cells producing tumor allograft rejection. *Transplantation*, 33, 174—180, 1982.
 - 61) Loveland, B.E. and McKenzie, I.F.C.: Which T-cells cause graft rejection? *Transplantation*, 33, 217—221, 1982.
 - 62) Sherbourne, C.G. and Condie, R.M.: Immunosuppressive activity of monoclonal anti-Thy-1.2: Comparison of monoclonal IgM and IgG with xenoantithymocyte preparations. *Transplant. Proc.*, 13, 504—508, 1981.
 - 63) Sherburne, C.G., Cordie, R.M. and Onyekaba, C. O.: Basis for differing biological immunosuppressive potencies of monoclonal and polyclonal T cell antibodies. *Transplant. Proc.*, 21, 1036—1029, 1989.
 - 64) Kreis, H., Chkoff, N., Chatenoud, L., Debure, A., Lacombe, M., Chrétien, Legendre, C., Caillat, S. and Boch, J.F.: A randomized trial comparing the efficacy of OKT3 used to prevent or to treat rejection. *Transplant. Proc.*, 21, 1741—1744, 1989.
 - 65) Vaessen, L.M.B., Kreeftenberg, J.G., Heyse, P., Leerling, M.F., Baumgartner, D., Hendriks, G.F. J., Jutte, N.H.P.M. and Weimeg, W.: RIV-9: A mouse IgG3 anti-human CD3 monoclonal antibody with strong antigen modulating and T cell eliminating properties. *Transplant. Proc.*, 21, 1026—1027, 1989.
 - 66) Hillebrand, G., Rothaug, E., Hammer, C., Illner, W.D., Schleibner, St., Racenberg, J., Gurland, H. J. and Land, W.: Experience with a new monoclonal antibody in clinical kidney transplantation. *Transplant. Proc.*, 21, 1776—1777, 1989.
 - 67) Kurrle, R., Kanzy, E.J., Racenberg, J., Land, W. and Seiler, F.R.: BMA 031—A TCR-specific monoclonal antibody for clinical application. *Transplant. Proc.*, 21, 1017—1019, 1989.
 - 68) Waid, T.H., Lucas, B.A., Thompson, J.S., Brown, S., Moore, D., Amlot, P. and Janossy, G.: Treatment of acute cellular kidney allograft rejection with T₁₀B₉•1A-31A anti T-cell monoclonal antibody. *Transplant. Proc.*, 21, 1778—1784, 1989.
 - 69) Munder, R., Hutchins, M., First, M.R., Carey, M., Schroeder, T. and Alexander, J.W.: Infection in OKT3-treated patients receiving additional antirejection therapy. *Transplant. Proc.*, 21, 1763—1765, 1989.
 - 70) Bunchman, T.E., Nerins, T.E., Mauer, S.M. and Chavers, B.M.: Viral complications of OKT3 monoclonal antibody therapy in children undergoing renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 21, 1761—1762, 1989.
 - 71) First, M.R., Schroeder, T.J., Hurtubise, P.E.,

- Mansour, M.E., Penn, I., Munda, R., Balistreri, W.F., Alexander, J.W., Melvin, D.B., Fidler, J. P., Ryckman, F.C. and Brunson, M.E.: Immune monitoring during retreatment with OKT3. *Transplant. Proc.*, 21, 1753—1754, 1989.
- 72) Hrick, D.H., Zarconi, J. and Schulak, J.A.: Concomitant low-dose cyclosporine and OKT3 therapy for renal transplant rejection. *Transplant. Proc.*, 21, 1755—1757, 1989.
- 73) Wee, S.L., Phelan, J.M., Preffer, F.I., Colvin, R. B. and Cosimi, A.B.: Anti-Leu 2a (anti-CD8) monoclonal antibody therapy: Antibody-mediated cell clearance in vivo requires Fc-FcRII interaction. *Transplant. Proc.*, 21, 117—118, 1989.
- 74) Light, J.A., Khawand, N., Ali, A., Brems, W. and Aquino, A.: Comparison of Minnesota antilymphocyte globulin and OKT3 for induction of immunosuppression in renal transplant patients. *Transplant. Proc.*, 21, 1738—1740, 1989.
- 75) Viger, P., Chkoff, N., Chatenoud, L., Campos, H., Lacombe, M., Droz, D., Goldstein, G., Bach, J.F. and Kreis, H.: Prophylactic use of OKT3 monoclonal antibody in cadaver kidney recipients. Utilization of OKT3 as the sole immunosuppressive agent. *Transplantation*, 41, 730—733, 1986.
- 76) Morris, P.J.: Single or multiple drug therapy. *Transplant. Proc.*, 21, 820—822, 1989.
- 77) Kokado, Y., Ishibashi, M., Jiang, H., Takahara, S. and Sonoda, T.: A new triple-drug induction therapy with low dose cyclosporine, mizoribine and prednisolone in renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 21, 1575—1578, 1989.
- 78) Osakabe, T., Uchida, H., Masaki, Y., Yokota, K., Sato, K., Nakayama, Y., Ohkubo, M., Kumano, K., Endo, T., Watanabe, K. and Aso, K.: Studies on immunosuppression with low-dose cyclosporine combined with mizoribine in experimental and clinical cadaveric renal allotransplantation. *Transplant. Proc.*, 19, 1558—1600, 1987.
- 79) Bowes, L.G., Dumble, L.J., Clunnie, G.J.A., Francis, D.M.A., Macdonald, I.M. and Kincaid-Smith, P.: Increased risk of rejection in renal transplant recipients with in vitro cyclosporin-resistant lymphoid response. *Transplant. Proc.*, 21, 1470—1471, 1989.
- 80) House, A.K., Potter, J.M., Pedersen, K.E., Kinnear, B.F. and Walker, K.B.: Immunosuppression failure: A function of lymphocyte steroid and cyclosporin resistance. *Transplant. Proc.*, 21, 1573—1574, 1989.
- 81) Goto, T., Kino, T., Hatanaka, H., Nishiyama, M., Okuhara, M., Kohsaka, M., Aoki, H. and Imanaka, H.: Discovery of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces Tsukubaensis*. *Transplant. Proc.*, 19 (Supple. 6): 4—8, 1987.
- 82) Ochiai, T., Nakajima, K., Sakamoto, K., Nagata, M., Gunji, Y., Asano, T., Isono, K., Sakamaki, T. and Hamaguchi, K.: Comparative studies on the immunosuppressive activity of FK506, 15-deoxyspergualin, and cyclosporine. *Transplant. Proc.*, 21, 829—832, 1989.
- 83) Nemoto, K., Hayashi, M., Abe, F., Nakamura, T., Ishizuka, M. and Umezawa, H.: Immunosuppressive activities of 15-deoxyspergualin in animals. *J. Antibiotics*, 40, 561—562, 1987.
- 84) Suzuki, S., Kanashiro, M. and Amemiya, H.: Effect of new immunosuppressant, 15-deoxyspergualin, on heterotopic rat heart transplantation in comparison with cyclosporine. *Transplantation*, 44, 483—487, 1987.