

シンポジウム7：腎不全・透析・腎移植の新しい治療法

腎移植の維新：免疫抑制療法の歩みと将来像

香川大学 医学部 泌尿器・副腎・腎移植外科

田岡利宜也*・上田修史・杉元幹史

抄録：

腎移植における免疫抑制療法は、急性拒絶反応の抑制を最優先に発展し近年、短期移植片生着率は飛躍的に向上した。一方で、長期生着に伴い慢性拒絶反応、免疫抑制薬の長期使用に伴う副作用、感染症および悪性腫瘍リスクの増加といった課題が顕在化しており、これらの克服を目指して新規免疫抑制療法の開発が加速している。本稿では、従来レジメンの要点を再確認しつつ、免疫抑制療法の「維新」となり得る個別化（テーラリング）と新規薬剤に関する最新知見を俯瞰し、腎移植の新たな時代を展望する。

(西日泌尿. 88 : 305-306, 2026)

キーワード：腎移植，免疫抑制療法，個別化医療

末期腎不全治療として腎移植は透析に比べ生命予後の改善が期待できる。一方、一般人口との生命予後のギャップや免疫抑制の使用に伴う感染症・悪性腫瘍・代謝障害、ならびに de novo Donor-specific antibody (dnDSA) や Antibody-mediated rejection (ABMR) などが長期成績の制約となる（図1）。本稿では、免疫抑制療法の歴史的変遷と現在の課題を俯瞰し、テーラリングと新規治療の方向性を整理する。

1954年、世界初の生体腎移植は一卵性双生児間で実施され、免疫抑制なしで8年間の生存が得られた。1959年には Azathioprine (AZA) + ステロイドにより非同一姉弟間でも長期生着（28年間）が可能となり、1983年の Cyclosporine 導入はランダム化試験で急性拒絶抑制効果が示され、移植医療を大きく前進させた¹⁾。1980～90年代には、Tacrolimus（主要な Calcineurin inhibitor (CNI) へ）、Mycophenolate mofetil (MMF, AZAの置換）、抗CD25抗体 Basiliximab（導入療法として普及）などが臨床実装され、免疫抑制薬の進歩が患者利益（移植腎生着と生存）の拡大に直結してきた。当院においても、血液型適合移植では、Basiliximab 導入のもと Tacrolimus + MMF + ステロイドを基本とし、血液型不適合では血漿交換と抗CD20抗体 Rituximabを加えて対応している。一方、移植後の生存期間が延びるほど、拒絶抑制の維持と有害事象の低減の“せめぎ合

い”が顕在化するため、代謝異常、感染や発癌を抑えつつ生涯にわたり高QOLを維持することがアンメットニーズとなっている。

その方策として免疫抑制剤のテーラリングが検討され、まず ELITE-Symphony 試験では、低用量 Tacrolimus（トラフ3-7）+ MMF + ステロイドの有効性が示された²⁾。メタ解析では CNI 最小化戦略が支持される一方、維持期タクロリムストラフの過曝露は dnDSA 出現や生着不良と関連し、少なくとも 5 ng/mL 以上の維持が示唆された³⁾。TRANSFORM 試験では、Everolimus 併用 + CNI 減量（トラフ2-4）にて感染低減の可能性が示された⁴⁾。フレイル患者では MMF 不耐が高頻度で、減

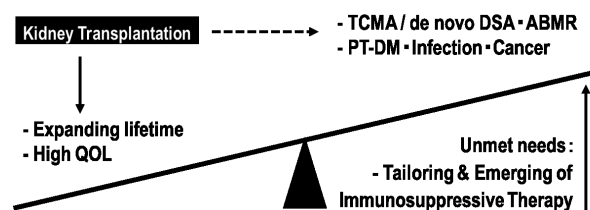


図1 This figure summarizes key components of kidney transplantation, including perioperative management and maintenance immunosuppression, and highlights the balance between rejection prevention and immunosuppression-related complications such as infection, malignancy, and metabolic adverse effects. QOL; Quality of life, TCMR; T cell-mediated rejection, DSA; Donor-specific antibody, ABMR; Antibody-mediated rejection, Post-transplant diabetes mellitus.

* 〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1
TEL 087-891-2202, FAX 087-891-2203
E-mail taoka.rikiya@kagawa-u.ac.jp

量・中止を要し得る点も個別化の論点となる。ステロイドに関しては, 早期中止 (14 日以内) / 離脱 (14 日以降) のエビデンス整理 (コクランレビュー) に加え, 免疫学的低リスクを対象とした SAILOR 試験でステロイドフリー戦略が長期的に検討された⁵⁾。これら臨床試験で既示された知見を基盤として, 免疫抑制療法には, 必要に応じて「画一レジメン」から「テーラリング」へ移行させる「維新」が求められている。

現在評価されている新規免疫抑制剤のうち, 共刺激遮断薬 Belatacept は CD28 シグナルを遮断し, Epstein-Barr ウイルス抗体陽性成人を対象に導入される。高感作例では Imlifidase (欧州医薬品庁承認) が DSA を迅速に低下させ陽性クロスマッチ移植を可能にする一方, 投与後 3-14 日で DSA 再上昇, 2-19 日で AMR が約 4 割に生じ得るため周術期管理が要点となる。投与 6 時間後に全例で DSA が MFI 3,000 未満まで低下する点は強みだが, リバウンドを前提に ABMR 監視と追加治療戦略が欠かせない。さらに, 制御性 T 細胞/樹状細胞療法 (ONE study) など免疫寛容誘導は, 従来薬の減量と拒絶・感染の同時低減を目指す次世代アプローチとして検討されている。これら新規治療の導入, あるいは適切な組み合わせにより, 移植腎・レシピエント双方の長期生存と免疫抑制関連による有害事象の最小化を両立する「新たな維新」が期待される。移植医療の礎を築いた

先人に敬意を表するとともに, 移植医療の未来を切り拓く新規研究の発展に期待したい。

文 献

- 1) Canadian Multicentre Transplant Study Group.: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med.* **309** (14): 809-815, 1983.
- 2) Ekberg, H. et al.: Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant.* **9** (8): 1876-1885, 2009.
- 3) Sharif, A. et al.: Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* **22** (11): 2107-2118, 2011.
- 4) Berger, S. P. et al.: Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the TRANSFORM study. *Am J Transplant.* **19** (11): 3018-3034, 2019.
- 5) Ekberg, J. et al.: Steroid Avoidance With Low-Dose Tacrolimus is Safe and Effective in the Long-Term for Kidney Transplant Recipients. *Kidney Int Rep.* **10** (9): 3102-3112, 2025.

A PARADIGM SHIFT IN KIDNEY TRANSPLANTATION: THE EVOLUTION AND FUTURE DIRECTIONS OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

RIKIYA TAOKA, NOBUFUMI UEDA AND MIKIO SUGIMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagawa University, Japan

Abstract

Immunosuppression in kidney transplantation has prioritized the prevention of acute rejection, leading to substantial improvements in graft survival. However, long-term outcomes remain constrained by chronic rejection, cumulative drug toxicities, and increased risks of infection and malignancy. This review summarizes conventional regimens and emerging immunomodulators shaping a new era.

(Nishinohon J. Urol. **88**: 305-306, 2026)

key words: Kidney transplantation, immunosuppressive therapy, tailored immunosuppressive therapy