

# 免疫学的超ハイリスク症例に対する 生体腎移植の経験

齋藤 満、佐藤 滋、小峰直樹、里吉清文  
米田真也、三浦喜子、灘岡純一、小原 崇  
熊澤光明、井上高光、湯浅 健、松浦 忍  
土谷順彦、羽瀧友則、福田浩和\*、小林浩悦\*

秋田大学医学部生殖発達医学講座泌尿器科学分野、秋田大学医学部附属病院血液浄化療法部\*

## A Case of Living Renal Transplantation for the High Risk Recipient

Mitsuru Saitoh, Shigeru Satoh, Naoki Komine, Kiyofumi Satoyoshi

Shinya Maita, Yoshiko Miura, Junichi Nadaoka, Takashi Obara

Teruaki Kumazawa, Takamitsu Inoue, Takeshi Yuasa, Shinobu Matsuura

Norihiko Tsuchiya, Tomonori Habuchi, Hirokazu Fukuda, and Koetsu Kobayashi

### <緒言>

抗 HLA 抗体陽性や ABO 血液型不適合といったハイリスク腎移植では、抗体除去や強力な免疫抑制にも関わらず抗体関連型拒絶が発生し、移植腎機能廃絶に至ることがある。近年、抗体関連型拒絶に対する救済療法の治療成績は改善しているが(表<sup>1-7</sup>)、依然として移植腎廃絶の主な原因となっている。抗体関連型拒絶が移植腎に与える影響は急性期だけでなく、慢性移植腎症の発症など、維持期にも関与しているとの報告もある<sup>8)</sup>。従ってハイリスク移植の際には十分に desensitization (脱感作療法)を行い、「抗体関連型拒絶をいかに発症させないか」が重要と考える。

今回、1次移植で母親から腎提供を受け(ABO 血液型不適合、A(+) $\rightarrow$ O(+))、抗 A 抗体による抗体関連型拒絶で移植腎機能が廃絶し、2次移植も ABO 血液型不適合(夫からの提供、A(+) $\rightarrow$ O(+))かつドナー特異的抗 HLA 抗体陽性という、免疫学的に極めてリスクの高いレシピエントに対し生体腎移植を行った経験をしたので報告する。

表. 抗体関連型拒絶に対する intravenous immunoglobulin 療法とその成績

報告者	報告年	症例数	治療法	有効例(%)	1年生存率
Jordan SC et al <sup>1)</sup>	1998	7	HD-IVIg	7 (100)	100%*
Montgomery RA et al <sup>2)</sup>	2000	3	PP + IVIg	3 (100)	100%
Schweitzer EJ et al <sup>3)</sup>	2000	3	IVIg**	3 (100)	100%
Sonnenday CJ et al <sup>4)</sup>	2002	5	PP + IVIg	4 (80)	80%
Rocha PN et al <sup>5)</sup>	2003	16	PP + IVIg	#	81%
Gloor JM et al <sup>6)</sup>	2003	6	PP + IVIg	6 (100)	100%
Lehrich RW et al <sup>7)</sup>	2005	23	PP + HD-IVIg	20 (87)	78%##

・: 1年以上経過した4症例について。\*: 500 mg/kg。#: 生存率で判定、1例はPPのみ、1例はIVIgのみ。##: 2年生存率。HD-IVIg: high dose (2 g/kg) intravenous immunoglobulin, IVIg: low dose (100 mg/kg) intravenous immunoglobulin, PP: Plasma Pheresis.

<症 例>

症 例：50歳女性。

家族歴：特記事項無し。

既往歴：平成13年 二次性上皮小体機能亢進症（上皮小体腺腫摘出、左上腕自家移植）

現病歴：IgA 腎症で平成3年に血液透析導入。平成15年7月初旬、脾摘後に母親をドナーとする ABO 血液型不適合生体腎移植施行（A (+)→O (+)）。術前の Crossmatch は陰性。HLA 適合性は 1 haplotype identical。二重膜濾過血漿分離交換法（Double filtration plasma pheresis, DFPP）3回、血漿交換（Plasma exchange, PE）1回で、移植当日の抗A抗体価は IgM 4倍、IgG16倍まで低下していたが、7月中旬に抗A抗体価が上昇し抗体関連型拒絶を発症。以後、様々な治療を行うも治療効果が得られず、最終的に移植腎機能廃絶。8月下旬に血液透析再導入。発熱、右下腹部痛などの慢性拒絶症状あり、同年12月初旬、移植腎を摘出。今回、夫をドナーとする2次生体腎移植希望あり、平成17年10月下旬に当科入院。今回も A (+)→O (+)の ABO 血液型不適合移植であった。術前の Crossmatch では B cell warm 陽性。HLA 適合性は 5 mismatch。Flow Panel Reactive Antibody（Flow-PRA）、Flow Cytometry Crossmatch（FCXM）はいずれも陽性（data not shown）で、ドナー特異的抗 HLA 抗体陽性と判断。抗体関連型拒絶の危険性が高いと判断し、移植1週間前に Rituximab100mg/m<sup>2</sup>を1回投与した（図1）。末梢血中 CD19陽性細胞は1%以下に減少（図2）。DFPP 3回、PE 1回で、移植当日の抗A抗体価は IgM 2倍、IgG16倍まで低下したが、移植直前の Flow-PRA、FCXM では完全な陰性化は得られなかった（data not shown）。同年11月中旬に2次 ABO 血液型不適合生体腎移植を施行。術後経過中、抗A抗体価の上昇を認めなかったが、術後第6、16病日に尿量減少、血清クレアチニン値の上昇有り、移植腎病理所見から抗 HLA 抗体による抗体関連型拒絶反応と診断（腎生検①、②にて、図2、3）。low dose（100mg/kg）intravenous immunoglobulin（IVIG）+ PE（or DFPP）を施行し救済可能であった（図2）。その後、後腹膜血腫、サイトメガロウイルス感染症、移植後新規発症糖尿病などを発症するも治療に難渋することなく改善（図2）。移植後1年4ヶ月以上が経過した現在も Cr1.12mg/dlと移植腎機能は良好で外来経過観察中である。

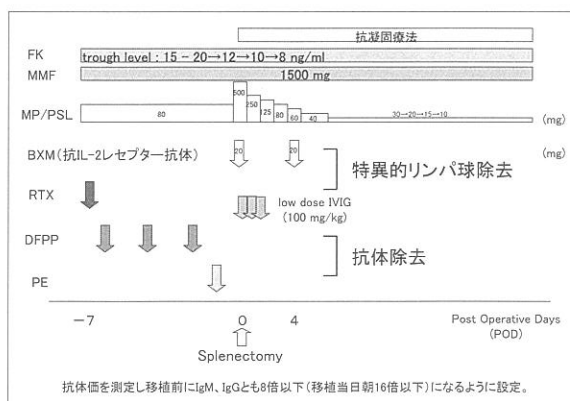


図1. 当科における ABO 血液型不適合腎移植時の免疫抑制療法

当施設におけるハイリスク腎移植時の免疫抑制プロトコール。抗凝固療法として移植当日からメシル酸ガベキサートを使用。FK：タクロリムス、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、PSL：プレドニゾロン、BXM：バシリキシマブ、RTX：リツキシマブ、HD：血液透析、DFPP：二重膜濾過血漿分離交換法、PE：血漿交換、IVIG：ガンマグロブリン投与、POD：術後経過日数。

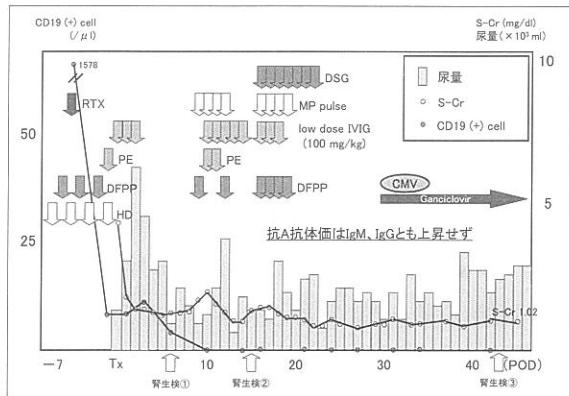


図2. 入院後経過

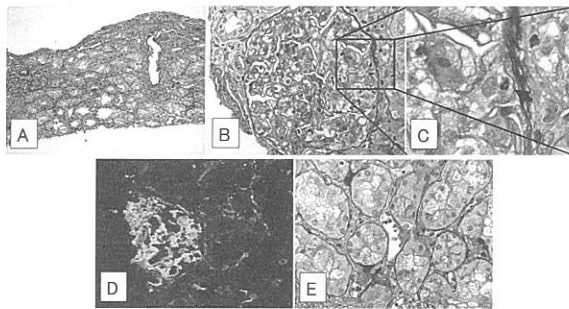


図3. 移植腎病理所見

本症例の入院後経過。RTX：リツキシマブ、PE：血漿交換、DFPP：二重膜濾過血漿分離交換法、HD：血液透析、DSG：デオキシスパーガリン、MP：メチルプレドニゾロン、IVIg：ガンマグロブリン投与、CMV：サイトメガロウイルス感染症、S-Cr：血清クレアチニン値、CD：cluster of disks、POD：術後経過日数。術後第6、16病日に抗体関連型拒絶が発症したが、low dose IVIG + PE (or DFPP) (+ MP pulse)にて移植腎機能を救済しえた。この間、抗A抗体価はIgM、IgGとも上昇を見ず、ドナー特異的抗HLA抗体による抗体関連型拒絶反応と考えられた。Rituximab投与後、末梢血中のCD19陽性細胞（B細胞）は速やかに減少し、以後の入院経過中に増加することはなかった。

移植腎病理所見（図2、腎生検①）。（A）抗体関連型拒絶反応、弱拡大（periodic acid-Schiff (PAS) 染色×100）、（B）抗体関連型拒絶反応、強拡大（PAS染色×200）、（C）糸球体内皮細胞の腫大と好中球浸潤（白矢印）、（D）糸球体内皮細胞ならびに傍尿細管血管内皮細胞でのC4d染色陽性所見、（E）傍尿細管血管内皮炎像（血管内への5-10個の炎症細胞浸潤像）。以上から、抗体関連型拒絶反応、type-II (t1, i1, g2, v0, ptc1-2) (Banff分類2003より)と診断した。

## <考察>

抗体関連型拒絶を予防する手段として、移植前後に抗体除去目的に血漿分離交換や脾摘、抗凝固療法などが施行されるが、Rituximab投与はハイリスク移植に対するdesensitizationの一つの手段として注目されている。抗HLA抗体陽性患者に対するRituximabの効果は、VieiraらがFlow-PRA陽性の透析患者9名に対し、投与量を50、150、375mg/m<sup>2</sup>（体表面積）（各1回投与）の3群（n=3）に分けて投与し検討を行っている<sup>9)</sup>。彼らによれば、末梢血中のCD19陽性細胞数はRituximab投与2日後までに平均約10個/μlにまで低下し、その効果は約半年間持続し（各群に有意差なし）、抗HLA抗体は9例中7例で陰性化あるいは反応性の低下がみられたと報告している<sup>9)</sup>。当科ではこの報告を参考にRituximabの投与量を100mg/m<sup>2</sup>に設定した。本症例でも末梢血中CD19陽性細胞（B細胞）はRituximab投与4日後には10個/μl以下に減少しており（図2）、その後も約10ヶ月間に渡って効果が持続した（data not shown）ことを考慮すると、末梢血中のB細胞を減少させるには、Rituximab 100mg/m<sup>2</sup>、1回投与で十分と考える。投与時期については、当施設では移植1週間前投与としているが、Rituximabは循環血漿中の抗体<sup>10,11)</sup>や形質細胞<sup>12)</sup>にはほとんど作用しないため、投与後すぐには抗体量は減少しないこと、移植直前の抗体除去療法でRituximab自体が除去されてしまう可能性があること、などを考慮すると、Rituximabを早めに投与し、曝露期間を長期化させたほうがより効果的と考える。本症例に適用したプロトコールではRituximab投与にも関わらずドナー特異的抗HLA抗体を完全に陰性化できなかった。このことが抗体関連型拒絶の発症に繋がった可能性は否定できない。

近年、術前にRituximabを投与し、脾摘をしないABO血液型不適合腎移植で移植腎の生着を

得たとする論文が散見される<sup>13,14)</sup>。一般に ABO 血液型不適合腎移植では、術後 2 週間までのいわゆる「critical period」を乗り切れば accommodation が成立し、その後の抗体関連型拒絶の発症はほとんどないとされる<sup>15)</sup>。Rituximab を投与して B 細胞を減少させ、抗体を十分に除去しておけば、激しい拒絶反応を抑制することができると推測される。

Rituximab の投与は、脾摘をせずに critical period を乗り切り、accommodation 成立を導きやすくする一つの手段であると思われる。本症例と同様、移植前の desensitization 目的に Rituximab を投与した別のハイリスク症例において、摘出した脾臓の B 細胞が著しく減少していた (data not shown) ことから、我々も脾摘を行わない免疫抑制に着手し始めている。しかし、抗 HLA 抗体陽性例における脾摘の必要性については議論の分かれるところであろう。ABO 血液型抗原は A 型または B 型糖転位酵素のいかなりによって可変性であるのに対し、HLA 抗原は不可逆性で、その抗原性は生涯に渡って残存する。従って脾臓を温存すれば、Rituximab の効果消失後に B 細胞が増加して HLA 抗原が認識され、脾臓で著しい免疫反応が起きて抗体関連型拒絶に発展する可能性は否めない。本症例では 1 次移植で既に脾摘が施行されていたが、ハイリスク症例において、脾摘あるいは Rituximab 投与を単独で行うのか、併用するのか、その適応をどのように決定するのかなど、議論の余地がある。

ハイリスク症例に対し、抗体関連型拒絶の予防目的に desensitization として低用量 (100 mg / m<sup>2</sup>) Rituximab を投与したが、low dose IVIG + DFPP (or PE) で救済できたものの、結果として抗体関連型拒絶が発症した。抗 HLA 抗体を完全に陰性化できなかったことが拒絶発症に繋がった可能性がある。また、諸家の報告から、ハイリスク症例に対する Rituximab 投与は短期的には良好な成績をもたらしているが<sup>13,14)</sup>、Rituximab の効果消失後に抗体関連型拒絶が起きるのか否か、長期成績については非常に興味深い。ハイリスク移植における脾摘の必要性、Rituximab の投与量・投与時期等につき、更なる検討が必要であろう。

## 参 考 文 献

- 1) Jordan SC, Quartel AW, Czer LS, Admon D, Chen G, Fishbein MC, Schwieger J, Steiner RW, Davis C, and Tyan DB: Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. *Transplantation* 66: 800-805, 1998
- 2) Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J, Maley WR, and Ratner LE: Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation* 70: 887-895, 2000
- 3) Schweitzer EJ, Wilson JS, Fernandez-Vina M, Fox M, Gutierrez M, Wiland A, Hunter J, Farney A, Philosophe B, Colonna J, Jarrell BE, and Bartlett ST: A high panel-reactive antibody rescue protocol for cross-match-positive live donor kidney transplants. *Transplantation* 70:

---

1531-1536, 2000

- 4) Sonnenday CJ, Ratner LE, Zachary AA, Burdick JF, Samaniego MD, Kraus E, Warren DS, and Montgomery RA: Preemptive therapy with plasmapheresis / intravenous immunoglobulin allows successful live donor renal transplantation in patients with a positive cross-match. *Transplant Proc* 34: 1614-1616, 2002
- 5) Rocha PN, Butterly DW, Greenberg A, Reddan DN, Tuttle-Newhall J, Collins BH, Kuo PC, Reinsmoen N, Fields T, Howell DN, and Smith SR: Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation* 75: 1490-1495, 2003
- 6) Gloor JM, DeGoey SR, Pineda AA, Moore SB, Prieto M, Nyberg SL, Larson TS, Griffin MD, Textor SC, Velosa JA, Schwab TR, Fix LA, and Stegall MD: Overcoming a positive cross-match in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 3: 1017-1023, 2003
- 7) Lehrich RW, Rocha PN, Reinsmoen N, Greenberg A, Butterly DW, Howell DN, and Smith SR: Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: experience in renal allograft transplantation. *Hum Immunol* 66: 350-358, 2005
- 8) Aita K, Yamaguchi Y, Horita S, Ohno M, Tanabe K, Fuchinoue S, Teraoka S, Toma H, and Nagata M: Peritubular capillaritis in early renal allograft is associated with the development of chronic rejection and chronic allograft nephropathy. *Clin Transplant* 19 Suppl 14: 20-26, 2005
- 9) Vieira CA, Agarwal A, Book BK, Sidner RA, Bearden CM, Gebel HM, Roggero AL, Fineberg NS, Taber T, Kraus MA, and Pescovitz MD: Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation* 77: 542-548, 2004
- 10) Piro LD, White CA, Grillo-Lopez AJ, Janakiraman N, Saven A, Beck TM, Varns C, Shuey S, Czuczman M, Lynch JW, Kolitz JE, and Jain V: Extended Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 10: 655-661, 1999
- 11) McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, Heyman MR, Bence-Bruckler I, White CA, Cabanillas F, Jain V, Ho AD, Lister J, Wey K, Shen D, and Dallaire BK: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 16: 2825-2833, 1998
- 12) Gloor JM, Lager DJ, Fidler ME, Grande JP, Moore SB, Winters JL, Kremers WK, and Stegall MD: A comparison of splenectomy versus intensive posttransplant antidonor blood group antibody monitoring without splenectomy in ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 80: 1572-1577, 2005
- 13) Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, and Fehrman I: ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and ritu-

- 
- ximab. Am J Transplant 5: 145-148, 2005
- 14) Salama AD and Pusey CD: Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation. Nat Clin Pract Nephrol 2: 221-230, 2006
- 15) Takahashi K: A new concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation. Clin Transplant 19 Suppl 14: 76-85, 2005