
秋田大学における ABO 血液型不適合腎移植に対する 治療戦略とその成績

齋藤 満、三浦喜子、沼倉一幸、小原 崇、鶴田 大、熊澤光明、井上高光、
成田伸太郎、堀川洋平、湯浅 健、土谷順彦、羽瀧友則、佐藤 滋^{*}、小林浩悦^{**}

秋田大学大学院医学系研究科 医学専攻 腫瘍制御医学系 腎泌尿器科学講座

秋田大学医学部腎置換医療学講座^{*}

秋田大学医学部附属病院血液浄化療法部^{**}

Therapeutic Strategy for ABO-incompatible Kidney Transplantation in Akita University Graduate School of Medicine

Mitsuru Saito, Yoshiko Miura, Kazuyuki Numakura, Takashi Obara,
Hiroshi Tsuruta, Teruaki Kumazawa, Takamitsu Inoue, Shintaro Narita,
Yohei Horikawa, Takeshi Yuasa, Norihiko Tsuchiya, Tomonori Habuchi,
Shigeru Satoh^{*}, Kouetu Kobayashi^{**}

Department of Urology and Renal Replacement Therapy^{*},
Akita University Graduate School of Medicine,
and Division of Blood Purification Therapy^{**}, Akita University Hospital

<はじめに>

本邦は献腎移植が少なく腎移植は生体ドナーに頼らざるを得ないという現状がある。また我が国では法律上、生体腎移植ドナーは6親等以内の親族または3親等以内の姻族に限られることから、免疫学的リスクの高いABO血液型不適合腎移植なども実施せざるを得ない。しかし近年、免疫抑制剤の進歩や免疫抑制法の発展に伴い、ABO不適合腎移植の治療成績は飛躍的に向上した。特に抗CD20抗体であるRituximab（リツキサ[®]：RIT）の有効性が広く知られるようになり、脱感作や抗体関連型拒絶反応（Antibody-Mediated Rejection: AMR）の治療に応用され、脾摘回避も可能になりつつある。当科ではこれまでに計28例のABO不適合移植症例を経験してきたが、今回その治療戦略の変遷と成績を報告する。

<対象と方法>

1998年2月から2009年4月まで、当科で施行した計173件の生体腎移植のうち、ABO血液型不適合症例、計28症例(17.1%、うちRIT使用症例は13例)を対象とした。平均年齢は51.8±12.7歳(中央値53歳)、男女比17:11、平均透析期間は90.3±96.3ヶ月(中央値37ヶ月、1-275:data not shown)であった(図1)。ドナーとの関係では非血縁(養子への腎提供1組(症例20)以外は全て夫婦間移植)が17組(60.7%)と最も多く、免疫学的リスクが高いとされる256倍以上の抗血液型抗体価(IgG)を保有するレシピエントは7例(25%)であった(図1)。

RIT導入前のABO不適合移植時の免疫抑制プロトコルを示す(前期プロトコル:1998.2~2005.3(n=15)、図2)。移植直前の抗血液型抗体価がIgM、IgGとも16倍以下になるまで抗体除去療法(二重膜濾過血漿分離交換法(Double Filtration Plasma Pheresis: DFPP)または血漿交換(Plasma Exchange: PE))を施行。全例で脾摘を併用(症例2のみ移植2週前に摘出、他は移植当日に摘出)した。

RIT導入後の免疫抑制プロトコルを示す(後期プロトコル:2005.4~現在(n=13)、図3)。RIT導入当初は移植1週前に200mg/bodyを単回投与していたが、その後、より脱感作効果を得る目的でRITを移植3週前に200mg/bodyを単回投与に変更し、同時にミコフェノール酸モフェチルも開始することとした。RIT投与開始後、初めの3例では脾摘も併用し、また初めての脾摘回避例(症例19)ではRIT500mg/bodyを単回投与した(図1、3)。

RITの効果を確認するため、末梢血中のB細胞(CD19陽性細胞)数の測定を行い、また前・後期症例で摘出した脾臓、症例16を除いた後期症例全例で郭清した骨盤内リンパ節に対して免疫染色を行い、RIT投与後の2次リンパ組織におけるB細胞のpopulation、distributionなどについて検討した。なお、ABO血液型適合レシピエントの骨盤内リンパ節をコントロールとして、RIT投与症例のそれと比較した。

症例	年齢/性別	原疾患	HLA MM	CDC XM (T/B)	導入時免疫抑制剤	脾摘	RIT投与時期(POD) /投与量(mg)	ドナーとの 関係	血液型の 組み合わせ	抗体除去前の抗体価 (IgM / IgG)	移植直前の抗体価 (IgM / IgG)
1	37/M	CGN	2	-/-	FK, MMF, PSL, D5G	+	-	母	A→B	4 / 1	4 / 1
2	38/F	ル-ズ大腎炎	3	-/+	FK, MMF, PSL, D5G	+	-	母	B→A	16 / 1	8 / 1
3	29/F	PS	2	-/-	FK, MMF, PSL, D5G	+	-	父	A→O	64 / 256	1 / 4
4	51/M	CGN	3	-/-	FK, MMF, PSL	+	-	妻	A→O	128 / 256	1 / 8
5	23/F	CGN	2	-/-	FK, MMF, PSL	+	-	母	AB→A	2 / 32	2 / 4
6	47/F	IgA	3	-/+	FK, MMF, PSL	+	-	母	A→O	32 / 256	2 / 16
7	54/F	CGN	5	-/+	FK, MMF, PSL	+	-	父	AB→A	16 / 2	4 / 2
8	61/M	MPCGN	6	-/-	FK, MMF, PSL	+	-	妻	B→A	16 / 2	1 / 2
9	55/M	CGN	5	-/-	FK, MMF, PSL	+	-	妻	B→A	16 / 2	16 / 1
10	39/M	CGN	3	-/-	FK, MMF, PSL	+	-	母	B→O	32 / 16	1 / 2
11	64/M	CGN	3	-/+	FK, MMF, PSL	+	-	母	B→O	8 / 64	2 / 16
12	59/F	IgA	1	-/+	FK, MMF, PSL, Bx	+	-	娘	B→A	32 / 2	4 / 2
13	46/M	CGN	2	-/-	FK, MMF, PSL, Bx	+	-	兄	A→O	64 / 128	2 / 16
14	34/F	VUR	3	-/+	FK, MMF, PSL, Bx	+	-	母	AB→A	64 / 4	8 / 8
15	69/M	DM	5	-/+	FK, MMF, PSL, Bx	+	-	妻	A→B	16 / 8	4 / 4
16	50/F	IgA	5	-/+	FK, MMF, PSL, Bx, RIT	-	-7 / 200	夫	A→O	32 / 128	2 / 16
17	58/M	CGN	3	-/-	FK, MMF, PSL, Bx, RIT	+	-7 / 200	妻	B→O	64 / 256	2 / 16
18	64/F	CGN	1	-/-	FK, MMF, PSL, Bx, RIT	+	-7 / 200	息子	A→B	16 / 8	1 / <2
19	66/M	CGN	2	-/-	FK, MMF, PSL, Bx, RIT	-	-21 / 500	妻	AB→A	4 / 16	2 / 8
20	36/M	CGN	4	-/+	FK, MMF, PSL, Bx, RIT	-	-21 / 200	義母	B→A	8 / 4	<2 / <2
21	44/M	CGN	3	-/+	FK, MMF, PSL, Bx, RIT	-	-21 / 200	母	AB→A	8 / 2	2 / <2
22	65/M	DM	2	-/+	FK, MMF, PSL, Bx, RIT	-	-21 / 200	妻	A→O	16 / 256	<2 / 16
23	57/M	CGN	4	-/+	FK, MMF, PSL, Bx, RIT	-	-21 / 200	妻	AB→A	<2 / 2	<2 / <2
24	70/M	CGN	3	-/+	FK, MMF, PSL, Bx, RIT	-	-21 / 200	妻	AB→B	64 / 8	<2 / <2
25	53/M	IgA	5	-/+	FK, MMF, PSL, Bx, RIT	-	-21 / 200	妻	A→O	32 / 512	<2 / 16
26	58/F	軽症中毒症	5	-/+	FK, MMF, PSL, Bx, RIT	-	-21 / 200	夫	B→A	32 / 4	<2 / <2
27	59/M	DM	6	-/+	FK, MMF, PSL, Bx, RIT	-	-21 / 200	夫	A→B	128 / 32	<2 / <2
28	63/F	PKD	4	-/-	FK, MMF, PSL, Bx, RIT	-	-21 / 200	夫	AB→O	64 / 256 (anti-A) 16 / 128 (anti-B)	4 / 16 (anti-A) <2 / 4 (anti-B)

図1 当科におけるABO血液型不適合腎移植レシピエントのcharacteristics

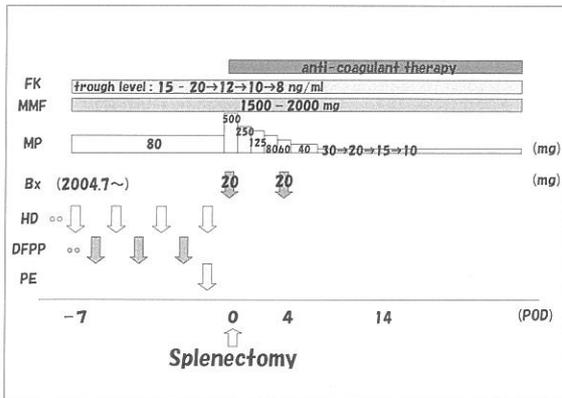


図2 RIT 導入前の ABO 不適合移植時の免疫抑制療法
(前期プロトコル：1998.2～2005.3)

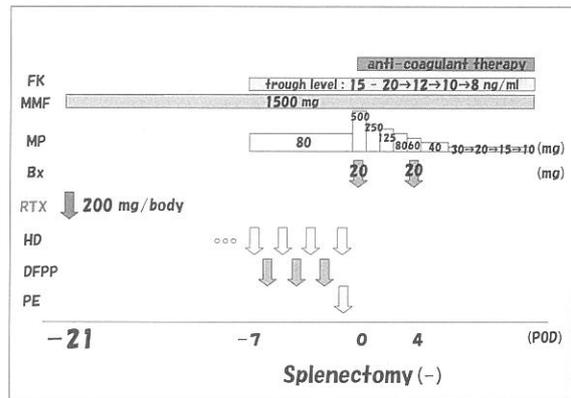


図3 RIT 導入後の ABO 不適合移植時の免疫抑制療法
(後期プロトコル：2005.4～現在)

<結果>

1. 抗体価

移植直前の抗血液型抗体価は全例で IgM、IgG とも 16 倍以下を達成したが、前期症例群の 4 例 (26.7%) で 5 セッション以上の抗体除去療法を要した。後期症例群ではいずれも 4 セッション以内の抗体除去療法で目標に達した (data not shown)。

2. 末梢血、脾臓、リンパ節中の B 細胞の population, distribution

後期症例群では RIT 投与後、全例で末梢血中 B 細胞の著明な減少を認め、目標とする末梢血中リンパ球全体の 1% 以下になるまでの平均期間は 4.8 ± 6.7 日 (中央値 2 日) であった。しかし、その減少速度には個人差があり、目標に到達するまでに 26 日間を要した症例もあった (図 4)。RIT 投与後の平均観察期間は 17.7 ± 12.6 ヶ月 (中央値 14 ヶ月) であるが、B 細胞数が末梢血中リンパ球全体の 1% 以上に回復した症例は 5 例で、回復に要した期間の平均は 11.8 ± 4.0 ヶ月 (中央値 12 ヶ月) であった。他の 8 例は未だに B 細胞数が末梢血中リンパ球全体の 1% 以下に減少したままである。

後期症例群では脾臓中の B 細胞はほぼ完全に消失しており、前期症例群のそれと比較して明らかな差異を認めた (図 5)。また RIT 投与後のリンパ節中の B 細胞は、コントロールと比較して明らかな減少効果を認めるものの脾臓ほどの効果ではなく、500 mg 投与症例においても完全な消失は得られなかった (図 6)。

3. 治療成績

前期症例群の 5 年生存率は 92.9% (細菌性肺炎で 1 例死亡) で、5 年生着率は 79.4% (graft loss: 3 例) であった (平均観察期間: 63 ± 20.9 ヶ月)。生着症例の平均血清 Cr は 1.24 ± 0.58 mg/dl と良好であった。周術期 (移植後 1-2 週間) に AMR が 2 例 (15.4%) に発生し、そのいずれもが graft loss している。

後期症例群では5年生存率・生着率とも75%（突然死でfunctioning graft loss 1例）（平均観察期間：17.7 ± 12.6 ヶ月）で、生着例の平均血清Crは1.24 ± 0.32 mg/dlと良好であった。1例に軽度のAMR（Banff IIA、data not shown）を認めたが、抗体除去療法+低用量免疫グロブリン点滴静注療法、ステロイドパルス療法などで救済可能であり、AMRによるgraft loss症例を認めていない。観察期間が異なるため単純な比較はできないが、graft lossをエンドポイントとした Kaplan-Meier 曲線では前・後期症例群の間に有意差を認めなかった（ $p=0.67$ 、図7）。

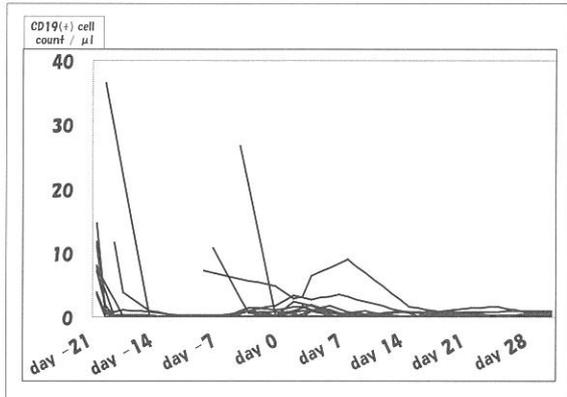


図4 RIT投与後の末梢血中CD19陽性細胞（B細胞）数の推移

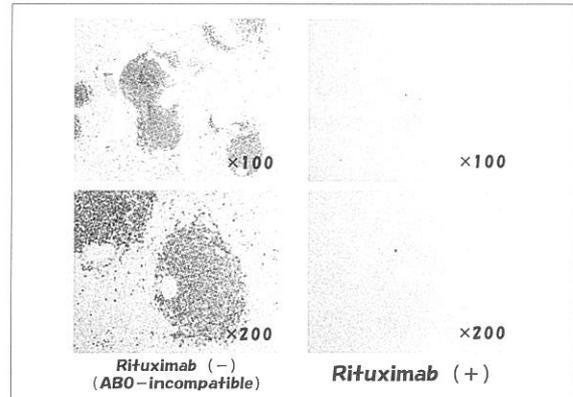


図5 脾臓中のCD20陽性細胞（B細胞）の分布

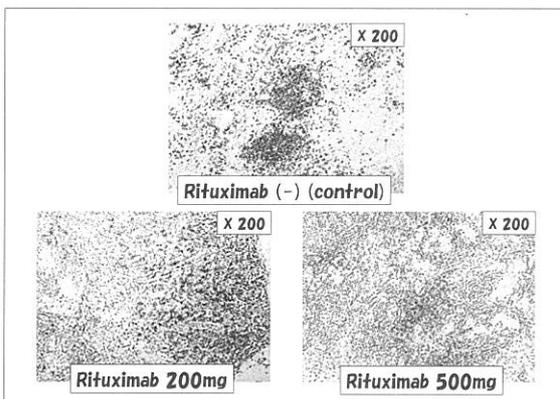


図6 リンパ節中のCD20陽性細胞（B細胞）の分布

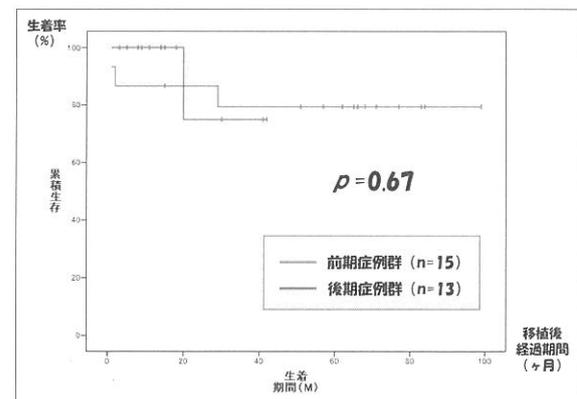


図7 ABO血液型不適合腎移植レシピエントの生着率

	導入前 (n=15)	導入後 (n=13)	全症例 (n=28)
5年生存率	92.9%	75.0%	87.5%
5年生着率	79.4%	75.0%	81.2%
平均観察期間 (ヶ月)	63.0 ± 20.9	17.7 ± 12.6	37.9 ± 30.1
血清Cr (mg/dl)	1.24 ± 0.58	1.24 ± 0.32	1.23 ± 0.58
AMR	2例 (15.4%)	1例 (7.7%)	3例 (10.7%)
Graft loss	3例	1例	4例

表1 RIT導入前後のABO不適合症例の結果の比較

4. 有害事象

免疫学的ハイリスク症例では過剰免疫抑制に伴う日和見感染症が問題となるが、移植後1年以内のサイトメガロウイルス (Cytomegalovirus: CMV) 感染症は前・後期症例群でそれぞれ6例 (40%)、8例 (61.5%) (後期症例群ではCMV IgG抗体陽性ドナーから陰性レシピエントへの移植1組を含む) で認められた。ほか、細菌性肺炎、帯状疱疹が各群で1例ずつ認められた。

RIT投与症例で遅発性白血球減少 (Late Onset Neutropenia: LON) を3例 (23.1%、のべ4回) に認めたが、それが原因と思われる感染症の発症はなかった。LONの移植後平均発症時期は155.8日 (76-217) で、平均治療期間は13.5日 (5-36)、平均G-CSF使用量は693.8 μ g (300-1350) であった。

前期症例群で感染症のコントロールが不良であった1例 (症例11) に対し移植腎摘除術を施行。その他は全て治療反応性良好で重篤な合併症はなく、アナフィラキシー、消化管穿孔などの重大な有害事象は見られなかった。

<考察>

近年、AMRは抗体除去療法、免疫グロブリン点滴静注療法などを行うことで救済可能になりつつあるが、未だに約15%の症例はgraft lossに陥る¹⁾。従ってABO不適合移植では如何にAMRの発症を予防するか、という点が非常に重要である。

AMRの予防目的に移植前後に抗体除去療法や脾摘、抗凝固療法などが施行されるが、RIT投与は免疫学的ハイリスク症例に対する脱感作療法の一手法として注目されており²⁻⁴⁾、当科でもRITを使用した脱感作プロトコルを用いることで良好な治療成績を収めている⁵⁻⁸⁾。投与量、投与時期、投与回数などについては以前の報告⁵⁻⁸⁾の中でも考察しているが、RITは循環血漿中の抗体⁹⁻¹⁰⁾や形質細胞¹¹⁾にはほとんど作用せず、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RIT自体が除去されてしまう可能性があること、また当科のdataでB細胞減少速度に個人差があったこと (図4)などを考慮し、RIT投与を従来の1週前投与から3週前投与に変更して曝露期間を長期化させ、さらにミコフェノール酸モフェチルも併用することでリンパ球の活性を抑え、抗体除去効率の向上を図った。後期症例群において抗体除去療法がいずれも4セッション以内で目標に到達したのは抗体除去効率が向上したからかもしれない。現行のプロトコルに変更後はAMR発生によるgraft lossはなく、日和見感染症が多い印象だがコントロールは良好で特に問題とはならない。

RIT 200mg/body投与で脾臓中のB細胞はほぼ完全に消失するが、同じ2次リンパ組織であるリンパ節では脾臓ほどのB細胞消失効果は得られない (図5、6)。これはdoseを500mg/bodyにしても同様であり、両者間での血流の違いによるRITのdeliveryの差が効果の差をもたらしているのかもしれない。EgawaらもABO血液型不適合肝移植での脱感作目的でのRIT使用において、術前にRIT 375mg/m²を投与してもリンパ節中のB細胞の完全な消失は得られなかったと報告¹²⁾している。しかし、当科のdataでは完全な消失が得られなくとも良好な治

療成績が得られたことから、リンパ節中のB細胞を完全に消失させる必要性はないものとする。脾臓中のB細胞については35mg/m²でほぼ完全にB細胞の消失が得られたとの報告¹³⁾もあるが、このdoseでは末梢血中のB細胞が減少するまでに約1ヶ月を要したとしており、脱感作を目的とした投与量として十分といえるかどうかは議論の分かれるところであろう。

ABO不適合腎移植の際、術前にRITを投与して脾摘をしないプロトコールで良好な成績を得たとする論文が散見される¹⁴⁻¹⁵⁾。脾摘回避が可能であれば手術侵襲の低下、腸管関連合併症のリスクの軽減化などが図れることから、当科でも症例19から脾摘を回避したプロトコールでABO不適合移植を実施し良好な成績を収めている¹⁶⁾。一般にABO不適合移植では、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AMRの発症はほとんど皆無とされる¹⁷⁾。RIT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、激しい拒絶反応の発症を抑制することが可能と思われ、またRIT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有効な手段の一つと思われる。

<結語>

過剰免疫抑制に伴う日和見感染症や有害事象に注意が必要だが、RIT導入後はAMRによるgraft loss症例はなく、脾摘を回避しても安全にABO不適合移植を施行できている。

参 考 論 文

- 1) Lehrich RW, Rocha PN, Reinsmoen N, Greenberg A, Butterly DW, Howell DN, Smith SR: Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: experience in renal allograft transplantation. *Hum Immunol* 66, 350-358, 2005
- 2) Vieira CA, Agarwal A, Book BK, Sidner RA, Bearden CM, Gebel HM, Roggero AL, Fineberg NS, Taber T, Kraus MA, Pescovitz MD: Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation* 77, 542-548, 2004
- 3) Sawada T, Fuchinoue S, Kawase T, Kubota K, Teraoka S: Preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusions, splenectomy and DFPP-enabled non-responders to undergo ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant* 18, 254-260, 2004
- 4) Gloor JM, DeGoey SR, Pineda AA, Moore SB, Prieto M, Nyberg SL, Larson TS, Griffin MD, Textor SC, Velosa JA, Schwab TR, Fix LA, Stegall MD: Overcoming a positive

-
- crossmatch in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 3, 1017-1023, 2003
- 5) 齋藤 満、佐藤 滋、成田直史、河田真子、熊澤光明、成田伸太郎、堀川洋平、柿沼秀秋、湯浅 健、松浦 忍、土谷順彦、羽瀨友則、福田浩和、小林浩悦：抗ドナー抗体陽性レシピエントに対する二次生体腎移植の経験. *秋田腎不全研究会誌* 9、67 - 71、2006
- 6) 齋藤 満、佐藤 滋、井上高光、神崎正俊、小原 崇、熊澤光明、湯浅 健、松浦 忍、土谷順彦、羽瀨友則：特集－「既存抗体陽性症例に対する腎臓移植・肝臓移植・心臓移植」 Highly sensitized 腎移植における Rituximab の予防的投与効果. *移植* 41、559 - 565、2007
- 7) Saito M, Satoh S, Inoue T, Yuasa T, Komatsuda A, Tsuchiya N, Habuchi T: Clinical course and pathologic findings of successful second ABO-incompatible renal transplantation in a patient with donor-specific anti-HLA antibody. *Clin Transplant* 21 (Suppl. 18), 54-59, 2007
- 8) 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、羽瀨友則、福田浩和、小林浩悦：免疫学的超ハイリスク症例に対する生体腎移植の経験. *秋田腎不全研究会誌* 10、83 - 88、2007
- 9) Piro LD, White CA, Grillo-Lopez AJ, Janakiraman N, Saven A, Beck TM, Varns C, Shuey S, Czuczman M, Lynch JW, Kolitz JE, 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
- 10) 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, 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
- 11) Gloor JM, Lager DJ, Fidler ME, Grande JP, Moore SB, Winters JL, Kremers WK, 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
- 12) Egawa H, Ohmori K, Haga H, Tsuji H, Yurugi K, Miyagawa-Hayashino A, Oike F, Fukuda A, Yoshizawa J, Takada Y, Tanaka K, Maekawa T, Ozawa K, Uemoto S: B-cell surface marker analysis for improvement of rituximab prophylaxis in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 13, 579-588, 2007
- 13) 土岐大介、石田英樹、堀田 茂、清水朋一、尾本和也、白川浩希、瀬戸口誠、飯田祥一、西田隼人、山口 裕、田邊一成：腎移植レシピエントにおける低用量リツキシマブの末梢血お

よび脾臓内 B 細胞に対する影響. 今日の移植 21, 643 - 648, 2008

- 14) Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I: ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. Am J Transplant 5, 145-148, 2005
- 15) Salama AD and Pusey CD: Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation. Nat Clin Pract Nephrol 2: 221-230, 2006
- 16) 齋藤 満: Medical Tribune 42 巻 (2009 年 3 月 26 日号) 第 42 回臨床腎移植学会 ABO 血液型不適合腎移植: 抗 CD20 抗体により治療背積が向上 移植 3 週前 RIT 投与で AMR 予防. 株式会社メディカルトリビューン、東京、pp22. 22、2009
- 17) Takahashi K: A new concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation. Clin Transplant 19 (Suppl. 14), 76-85, 2005

略 語 説 明

図 1 HLA MM: human leukocyte antigen mismatches, CDC XM: complement-dependent cytotoxicity crossmatch, T: T lymphocyte, B: B lymphocyte, RIT: rituximab, POD: post operative days, M: male, F: female, CGN: chronic glomerulonephritis, FGS: focal glomerulosclerosis, IgA: IgA nephropathy, MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis, VUR: vesicoureteric reflux, DM: diabetic nephropathy, PKD: polycystic disease of kidney, DSG: deoxyspergualine,

図 2-3 RIT: rituximab, FK: tacrolimus, MMF: mycophenolate mofetile, MP: prednisolone, Bx: basiliximab, HD: hemodialysis, DFPP: double filtration plasma pheresis, PE: plasma exchange, POD: post operative days

図 4 RIT: rituximab, CD: cluster of differentiation

図 5-6 CD: cluster of differentiation

表 1 RIT: rituximab, Cr: serum creatinine concentration, AMR: antibody-mediated rejection