
ABO血液型不適合生体腎移植後、 抗体関連型拒絶反応治療中に顕在化した 急性T細胞性拒絶反応の1例

山本竜平、齋藤 満、鶴田 大、秋濱 晋、井上高光、
成田伸太郎、土谷順彦、佐藤 滋*、羽渕友則
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
腎疾患先端医療センター*

Acute T-Cell Mediated Rejection During Treatment for Acute Antibody-Mediated Rejection after ABO-Incompatible Living Donor Kidney Transplantation : a Case Report

Ryohei Yamamoto, Mitsuru Saito, Hiroshi Turuta, Susumu Akihama,
Takamitsu Inoue, Norihiko Tsuchiya, Shigeru Satoh*, and Tomonori Habuchi
Department of Urology Center for Kidney Disease and Transplantation*
Akita University Graduate School of Medicine

＜緒言＞

ABO血液型不適合腎移植のような免疫学的ハイリスク移植では、急性抗体関連型拒絶反応 (acute antibody-mediated rejection, AABMR) を予防するために強力な免疫抑制プロトコールが用いられる。従って、通常の免疫抑制プロトコールで移植を施行した症例と比較して、急性T細胞性拒絶反応 (acute T-cell mediated rejection : ATCMR) の発生も低下すると報告されている¹⁾。今回我々は、ABO血液型不適合生体腎移植後、AABMR治療中に顕在化したATCMRの1例を経験したので報告する。

＜症例＞

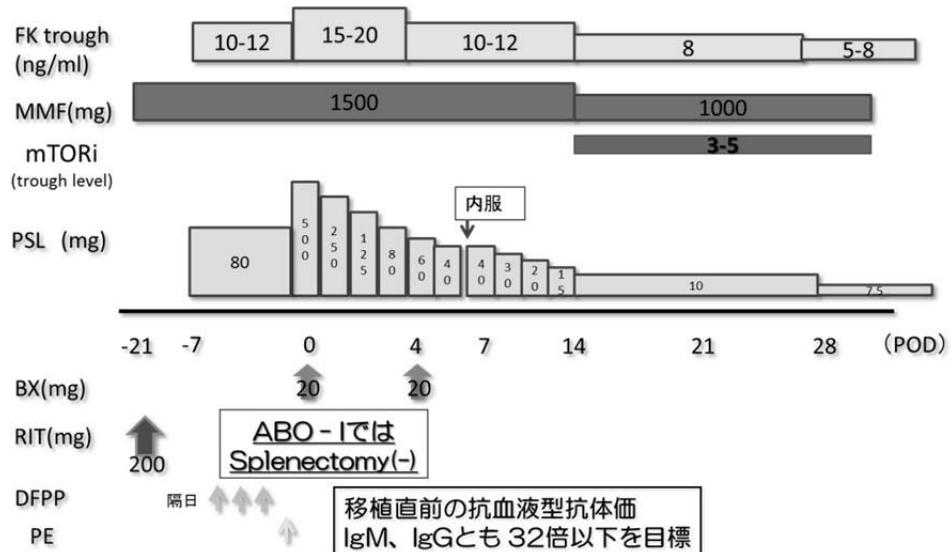
年齢：59歳、男性。
現病歴：27歳時に作業事故で右腎破裂のため右腎摘出術を施行され、その際の輸血療法でHCVに感染した。37歳時に関節の腫脹及び眼の網状血管炎の所見を認め悪性関節リウマチと診断され、抗リウマチ薬及びステロイドを投与開始となり、以後プレドニン® (PSL : prednisolone) 10mgの内服を20年以上継続していた。41歳時、腎機能障害・尿蛋白が出現し、腎生検でメサンギウム増殖性糸球体腎炎と診断された。平成24年2月、血清Cr 9 mg/dLと上昇したため、血液透析導入となった。平成25年、夫婦間生体腎移植目的に当科紹介となり、同年11月腎移植目的で当科に入院

した。

ドナーは55歳、女性（レシピエントとの関係：配偶者）で、24CCr92.9ml/minと腎機能は良好であった。HLA typingは5 mismatches、血液型はA (+) からO (+)への血液型不適合移植で、脱感作療法前の抗A抗体価はIgG : 128倍、IgM : 32倍であった。Flow-PRA、FCXMとも陰性で、ドナー特異的抗HLA抗体は陰性であった。

＜経過＞

当院では、2004年7月から導入免疫抑制療法としてタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、ステロイド、バシリキシマブの4剤併用療法を施行している（近代的免疫抑制プロトコール）。ABO血液型不適合移植のような免疫学的ハイリスク症例では、さらに移植1-3週前にリツキシマブを投与し、必要に応じて抗体除去療法を施行するプロトコールを採用している（図1 A）。本症例はHCV陽性であったため、念のためリツキシマブは使用せず、術当日に脾臓摘出を施行した（図1 B）。脱感作療法前の抗血液型抗体価（抗A抗体）はIgG : 128倍、IgM : 32倍であったが、移植1週間前から二重膜濾過血漿分離交換法を3回、血漿交換療法を1回施行し、抗体価はIgG : 4倍、IgM : 8倍まで低下した。



FK: tacrolimus , MMF: mycophenolate mofetil , PSL: prednisolone,
mTOLi: mammalian target of rapamycin inhibitor, BX: basiliximab,
RIT: rituximab, DFPP: double filtration plasmapheresis,
PE: plasma exchange, POD: postoperative day,

図1 A 当院における免疫学的ハイリスク移植時の免疫抑制療法

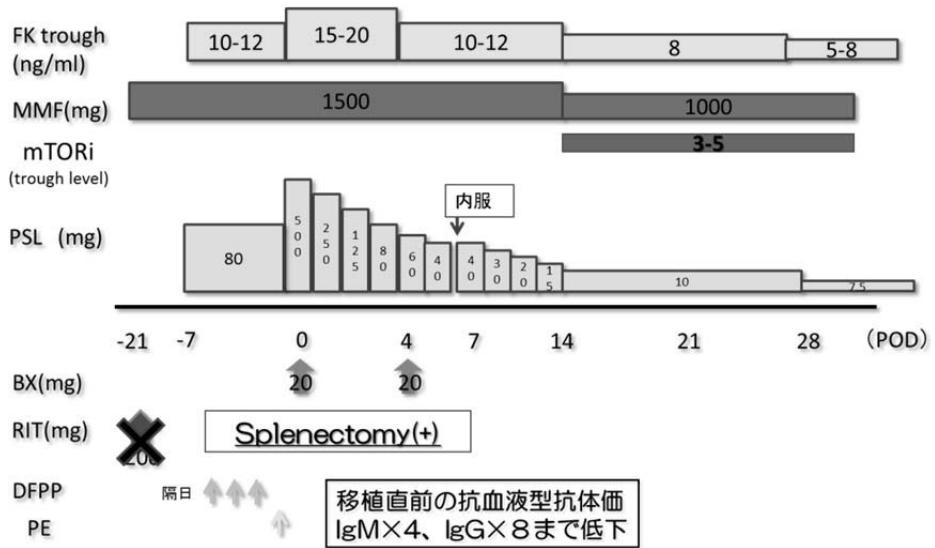
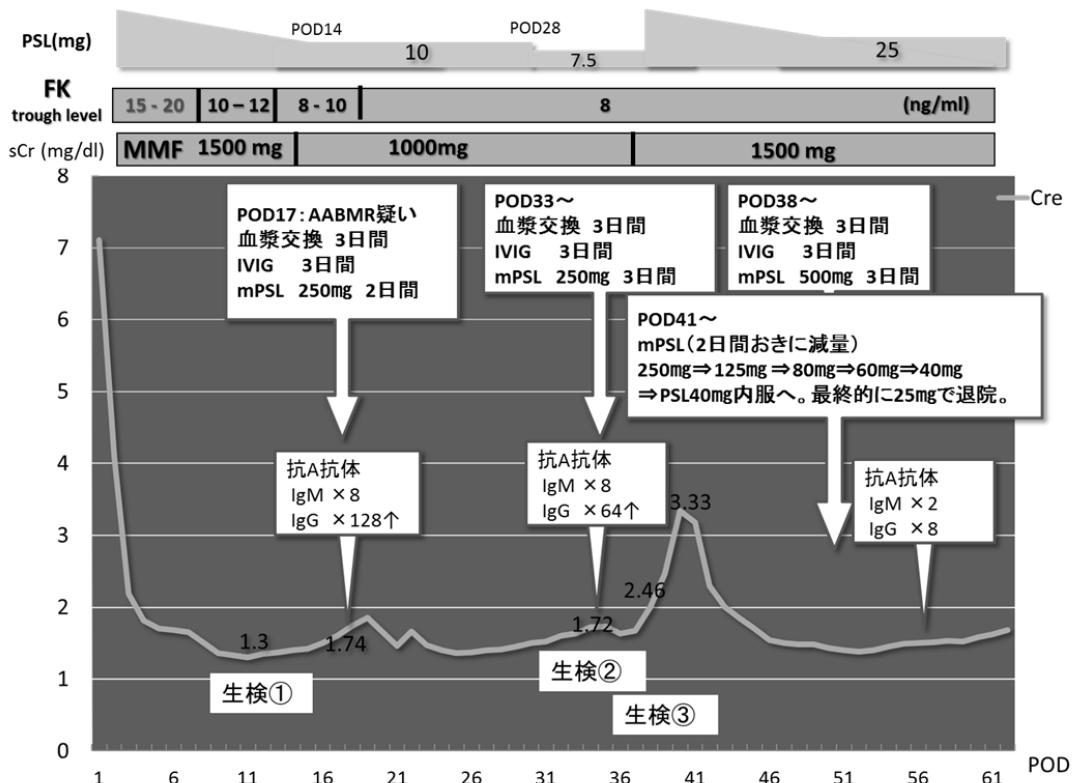


図 1 B 本症例に使用したプロトコール

移植後の経過を図2に示す。移植後の経過は良好で、移植1週間後のプロトコール生検ではAABMRの所見を認めず、術後(postoperative days, PODs)10日目で血清Cr1.3mg/dLまで低下した。しかしPOD17に血清Cr1.74mg/dLと上昇し、抗A抗体価もIgG:128倍、IgM:8倍と上昇した。臨床的にAABMRと診断し、同日より血漿交換を3日間、免疫グロブリン(intravenous immunoglobulin, IVIG)5gを3日間、メチルプレドニゾロン(methylprednisolone, mPSL)250mgを2日間(mPSL semi-pulse療法)投与した。その後、血清Crは1.5mg/dL前後で推移していた。POD28、移植1ヶ月後のプロトコール生検では傍尿細管毛細血管炎と糸球体内皮の二重化・好中球浸潤の所見を認めた(図3)。C4dの蛍光免疫染色でも傍尿細管血管、糸球体内皮に陽性所見を認め(図3)、病理学的にAABMRと診断された。時を同じくして、抗A抗体価もIgG:8倍、IgM:64倍と再上昇して、POD33より血漿交換を3日間、IVIG5gを3日間、mPSL250mg(mPSL semi-pulse療法)を3日間施行した。しかし、血清Crは2.46mg/dLとさらに上昇し、治療効果が不十分であったため原因検索目的にPOD38に再度移植腎生検を施行した。病理ではCD3陽性細胞(T細胞)優位の尿細管浸潤が認められ(尿細管炎)、ATCMR on AABMRと診断した(図4)。同日より再び血漿交換を3日間、IVIG5gを3日間、mPSL500mg(mPSL pulse療法)を3日間施行し、その後、mPSLをゆっくりtaperingした(図2)。腎機能はPOD39に血清Cr3.33mg/dLまで上昇したがその後徐々に低下して(図2)、血清Cr1.8-2.0mg/dLで安定した。最終的に経口のPSLを25mg/dayまで減量したところで当科退院となった。現在はPSL15mg/dayで維持し、当科外来でフォロー中である。



AABMR: acute antibody-mediated rejection, PSL: prednisolone,
 FK: tacrolimus, MMF: mycophenolate mofetil, mPSL: methylprednisolone,
 IVIG: intravenous immunoglobulin, POD: postoperative day

図2 経過表

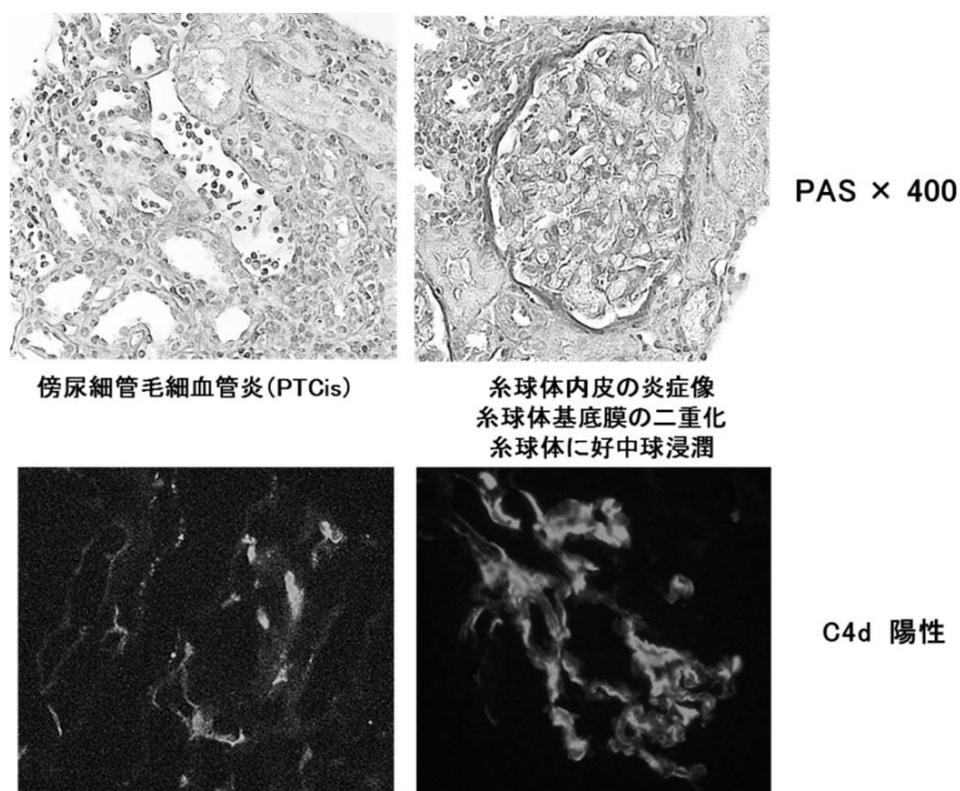


図3 生検②：移植後1ヶ月プロトコール生検

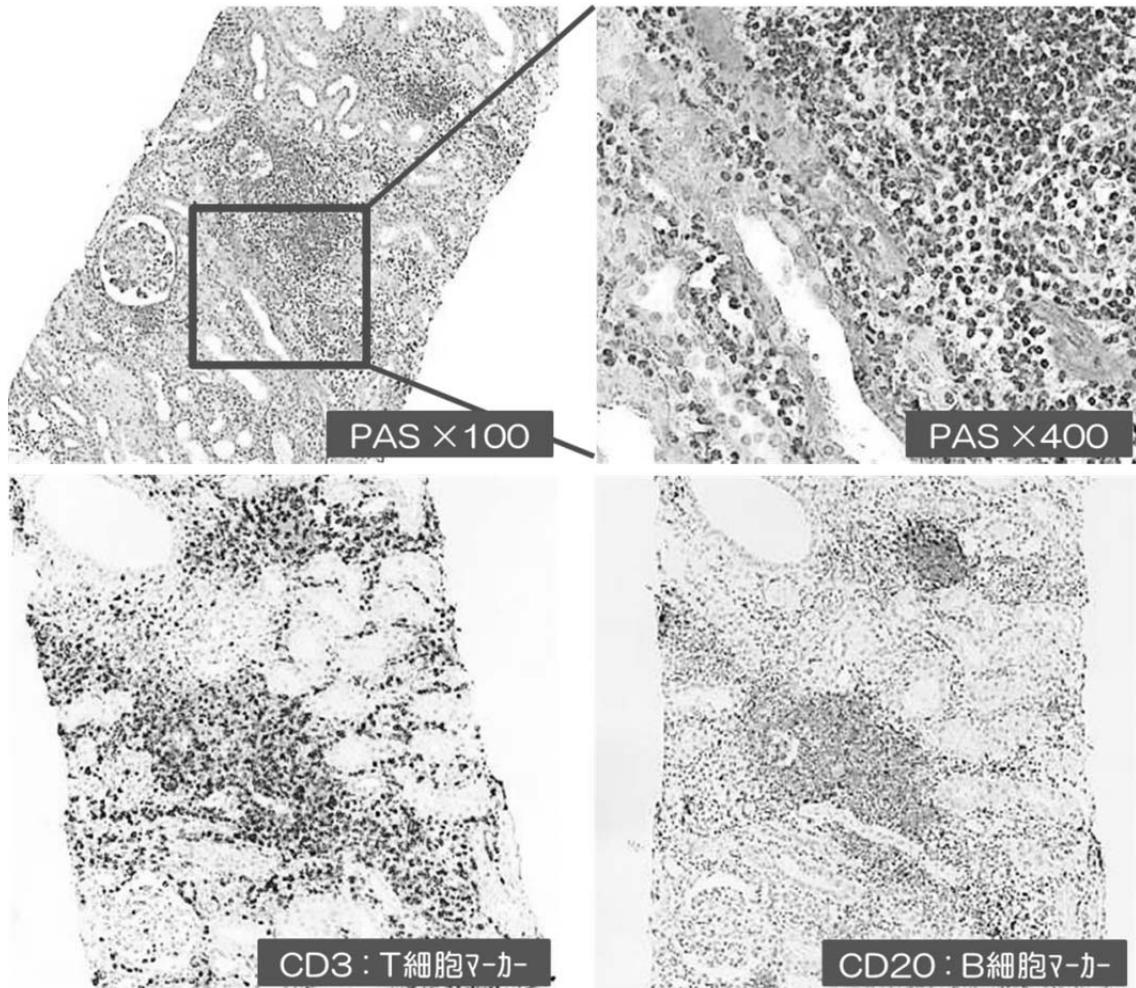


図4 生検③ POD38エピソード生検

＜考察＞

本症例はABO血液型不適合症例であり、免疫学的ハイリスクとして強力な免疫抑制療法を受けていた。移植1ヶ月後のプロトコール生検でAABMRの所見を認め、加療を行ったにも関わらずATCMRを発症し追加治療を要した。リツキサンを使用していないとはいっても、近代的免疫抑制プロトコールを強化した治療法で、脾臓の摘出、さらにAABMRに対してmPSL semi-pulse療法を施行した状況にもかかわらずATCMRを発症した点には疑問が残る。

その理由の一つとして、本症例では「内因性コルチゾール分泌低下またはリンパ球に対するコルチゾールの感受性低下による免疫抑制効果の不足」が原因となった可能性がある。竹内ら²⁾は、リンパ球に対するコルチゾールの感受性が低下している腎移植症例では、PSLの減量・離脱後に血清Crの上昇や離脱症状の出現のため、PSLの增量・再開を余儀なくされるリスクが高いと報告している。悪性リウマチの治療目的で20年以上にわたりPSLを継続投与されていた本症例では、副腎からの内因性コルチゾール分泌が低下、あるいはリンパ球に対するコルチゾールの感受性が低下していた可能性がある。本症例でも当科のプロトコールに準じてPOD28からPSL7.5mg/dayに減量していたが、副腎からの内因性コルチゾール分泌が低下あるいはリンパ球に対するコルチゾールの

感受性が低下している可能性がある場合は、PSLの減量には注意が必要と思われる。

2014年の腎移植臨床登録集計報告³⁾では、生体腎移植レシピエントにおける慢性腎不全の原疾患は、糸球体腎炎や自己免疫疾患が約30%を占めており、その中にはPSLを長期に使用している症例も少なからず含まれているはずである。PSLの副作用を軽減すべく、近年、PSLを漸減あるいは中止するプロトコールが普及しつつある⁴⁾が、PSLの減量には注意が必要と思われる。

＜結語＞

AABMR治療中に顕在化したATCMRの1例を経験した。移植前にPSLを長期に内服している症例では、拒絶反応を抑制する為のPSL要求量が増加している可能性があり、PSL減量には注意を要する。

文 献

- 1) Kohei N, Hirai T, Omoto K, et al.: Chronic antibody-mediated rejection is reduced by targeting B-cell immunity during an introductory period. Am J Transplant 12 : 469-476, 2012.
- 2) 竹内裕紀：腎移植患者における内因性コルチゾールのリンパ球感受性に基づくステロイド減量・離脱のバイオマーカーへの可能性（薬物動態・TDM、社会の期待に応える医療薬学を）、日本医療薬学会年会講演要旨集17：193、2007.
- 3) 腎移植臨床登録集計報告(2014)、2013年実施症例の集計報告と追跡調査結果、移植 49 : 240-260、2014.
- 4) Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW et al. : Immunosuppression evolution in practice and trends, 1994-2004. Am J Transplant 6 : 1111-1131, 2006.