
抗体関連型拒絶反応及びTリンパ球細胞性拒絶反応を伴ったplasma cell-rich acute rejectionの1例

山本竜平、齋藤 満、奈良健平、神田壯平、沼倉一幸、鶴田 大、

成田伸太郎、井上高光、佐藤 滋*、羽渕友則

秋田大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学講座

秋田大学医学部附属病院 腎疾患先端医療センター*

Plasma Cell-Rich Acute Rejection with Antibody-Mediated Rejection and T-cell Mediated Rejection in a Kidney Transplant Recipient

Ryohei Yamamoto, Mitsuru Saito, Taketoshi Nara, Sohei Kanda,
Kazuyuki Numakura, Hiroshi Tsuruta, Shintaro Narita, Takamitsu Inoue,
Shigeru Satoh*, and Tomonori Habuchi

Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine
Center for Kidney Disease and Transplantation, Akita University Hospital*

<緒言>

Plasma cell-rich acute rejection (PCAR) は急性拒絶反応の約 5 % を占める稀な病態で、「移植腎間質に浸潤する炎症細胞の 10 % 以上が成熟した形質細胞で形成された拒絶反応」と定義されている¹⁾。免疫抑制薬の怠薬やウィルス感染等に伴う減量・中止などが誘因となるとの報告²⁾もあるが、病因・病態については明らかではなく、発症後 6 ヶ月以内に約半数が移植腎喪失に至る極めて予後不良な病態である³⁾。今回我々は移植後 6 年目に抗体関連型拒絶反応及び T リンパ球細胞性拒絶反応を伴った PCAR の 1 例を経験したので報告する。

<症例>

症例：40 歳、女性。

現病歴：15 歳時に全身性エリテマトーデスを発症し、28 歳時にループス腎炎による慢性腎不全のため腹膜透析導入となった。その後、血液透析を経て 34 歳時に母親をドナーとする血液型適合生体腎移植術を施行した。HLA タイピングは 3 ミスマッチ、Flow-PRA 陰性、FCXM は T cell 陰性、B cell 陽性であったがドナー特異的抗 HLA 抗体 (donor specific anti-HLA antibodies: DSA) は陰性であった。免疫学的には低リスクと判断され、通常通りの免疫抑制プロトコール（タクロリムス (TAC)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、プレドニゾロン (PSL)、バシリキシマブの 4 剤併用導入療法）で腎移植が施行された。術後経過は良好で移植 1 ヶ月後のプロトコール腎生検

では拒絶反応を認めず、血清Cr値0.8–0.9mg/dLで退院した。維持免疫抑制はTAC、MMF、PSLの3剤を併用して行った。

移植2ヶ月後にサイトメガロウイルス(CMV)感染症を発症し、MMFを1,500mg/dayから500mg/dayに減量して維持した。移植後5年経過時に帯状疱疹による右下肢運動・感覚障害が出現したためMMFを中止し、感染症がコントロールできた後もMMFは再開せずにTAC(トラフ値3–4ng/mL)とPSL10mg/dayのみで維持免疫抑制とした。移植後6年目に入り、外来受診時の血清Cr値が1.06mg/dL、1.16mg/dLと2回連続で上昇したためエピソード移植腎生検の施行を検討した。しかし諸事情あり経過観察としたところ、次の外来受診時の血清Cr2.44mg/dLと急激な上昇を認めたため当科入院の上エピソード移植腎生検を施行した。

・移植腎病理所見（エピソード移植腎生検1回目）

PAS染色では、尿細管、間質、傍尿細管毛細血管内に多数の炎症細胞浸潤を認め（図1A）、車軸核を有する核の偏在した形質細胞が50%以上を占めていた（図1B）。免疫組織化学染色ではCD138陽性細胞（形質細胞マーカー）、CD3陽性細胞（T細胞マーカー）が主体でCD20陽性細胞（B細胞マーカー）は目立たなかった（図2）。C4dの蛍光免疫染色では傍尿細管血管内皮、糸球体内皮に陽性所見を認めた（図3）。CMV、SV40、BKウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルスやIgG4の免疫組織化学染色ではすべて陰性であった（data not shown）。これらの病理所見に加えLAB screen抗体検査でde-novo DSAである抗DR15抗体（MFI値：17385）を検出したことから、抗体関連型拒絶反応(ABMR)及びTリンパ球細胞性拒絶反応(TCMR)を伴ったPCARと診断した。

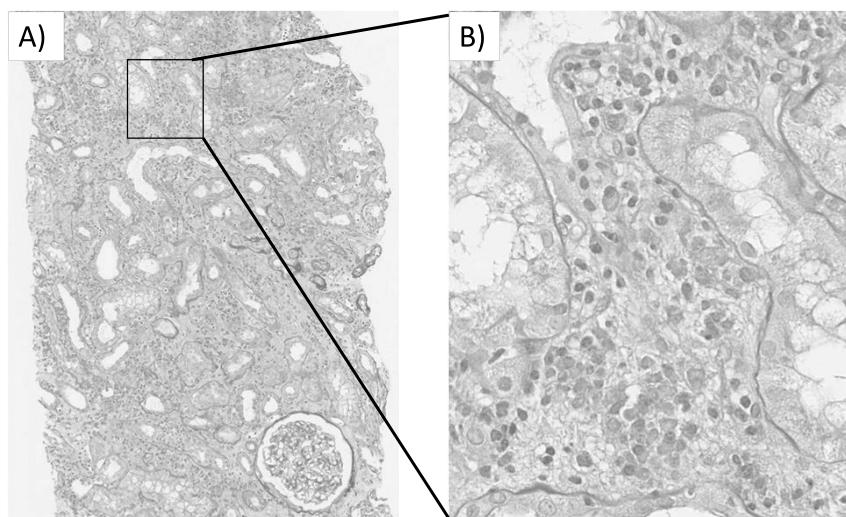
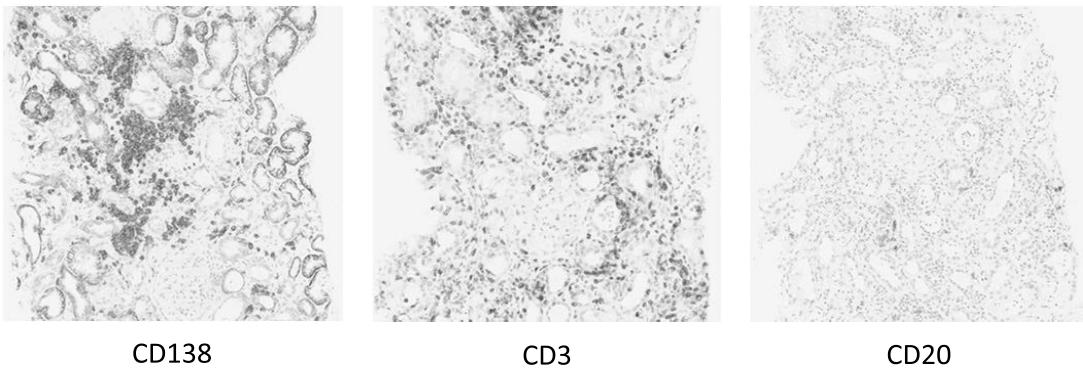


図1 エピソード移植腎生検1回目の病理所見(PAS染色)

- A) 尿細管、間質、傍尿細管血管内皮に多数の炎症細胞浸潤を認める (i2, t2, g1, ptc2: ×100)
B) 成熟した形質細胞が炎症細胞の50%以上を占めている (×400)



CD138

CD3

CD20

図2 エピソード移植腎生検1回目の病理所見（免疫組織化学染色：×100）

移植腎間質に浸潤している炎症細胞はCD138（形質細胞マーカー）陽性細胞、CD3（T細胞マーカー）陽性細胞が主体で、CD20（B細胞マーカー）陽性細胞は目立たなかった。

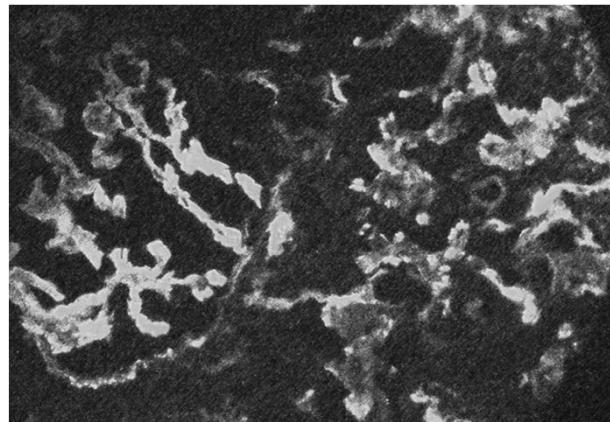


図3 エピソード移植腎生検1回目の病理所見（C4d蛍光免疫染色：×100）
糸球体内皮、傍尿細管血管内皮に陽性所見を認めた。

・入院後治療経過・1

治療経過を図4に示す。治療開始時、血清Cr値は3.25mg/dLまで上昇していた。移植腎生検後、病理所見が出る前にまず経験則に基づいてメチルプレドニゾロン（mPSL）500mgを4日間投与（ステロイドパルス療法）したが病状の改善を認めなかつた。この時点で病理所見が明らかとなりde-novo DSAが強陽性且つC4d陽性であることが判明し、まずABMRの治療として血漿交換療法と低用量免疫グロブリン（low dose IVIG: 5 g/day）投与を3日間併用した。さらにMMF 1,000 mg/dayで内服を再開し、エベロリムスを1.5mg/dayで追加投与した。しかし血清Cr値は2.96mg/dLと改善に乏しかつた。この時点で形質細胞に対する特異的抗体であるボルテゾミブの投与を検討したが、①当科での使用経験がないこと、②保険適応がないため当院倫理審査委員会の承認を得る必要があったこと、③CD3陽性細胞の浸潤が多くステロイド治療抵抗性のTCMRも併存していたこと、などからCD3陽性細胞を減少させる効果を有する抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（rATG）1.5mg/kgを7日間及びmPSL 250mgを3日間投与（ステロイドセミパルス療法）し、その後mPSLを漸減した。移植腎機能は血清Cr 2.66mg/dLまで緩やかに改善したが、その後の治療方針検討のため移植腎生検（2回目）を施行した（図5）。

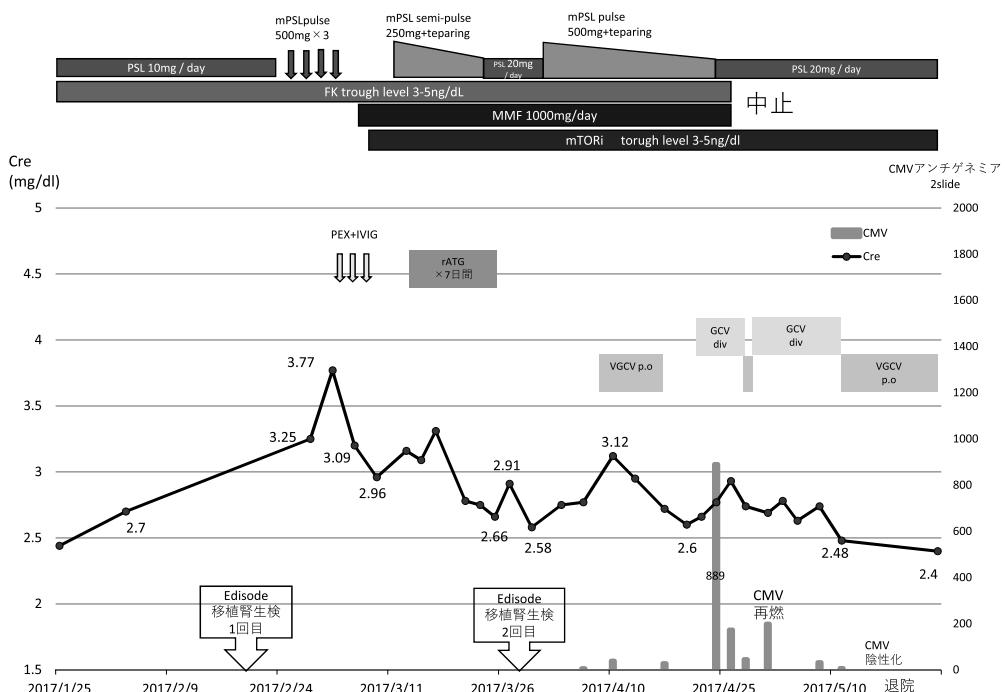


図4 治療経過

PSL：プロドニゾロン、mPSL：メチルプロドニゾロン、pulse：ステロイドパルス療法、FK：タクロリムス、MMF：ミコフェノール酸モフェチル、mTORi：エベロリムス、Cre：血清クレアチニン値、CMV：サイトメガロウイルス、PEX：血漿交換療法、IVIG：ガンマグロブリン、rATG：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン、GCV：ガンシクロビル、div：点滴投与、VGCV：バルガンシクロビル、p.o：経口投与。

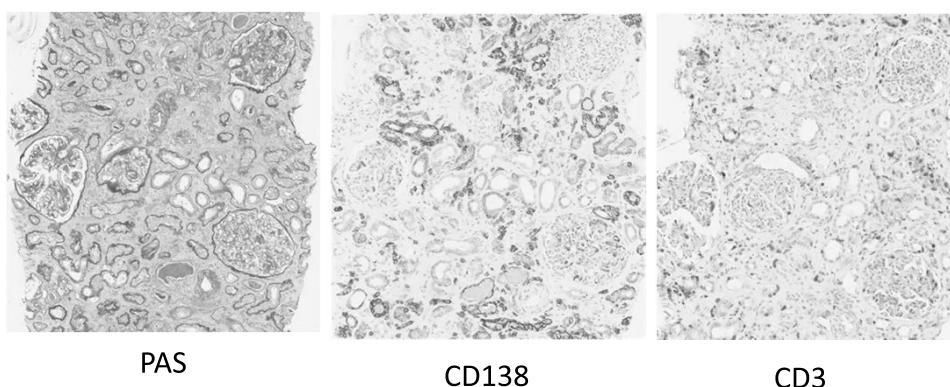


図5 エピソード移植腎生検2回目

CD138（形質細胞マーカー）陽性細胞、CD3（T細胞マーカー）陽性細胞の浸潤は減少したものの間質の線維化は著明であった。

・移植腎病理所見（エピソード移植腎生検2回目）

前回の移植腎生検時と比較してCD138陽性細胞（形質細胞マーカー）、CD3陽性細胞（T細胞マーカー）はいずれも減少し、一定の治療効果を認めたものの間質の線維化は著明であった（図3）。

・入院後治療経過・2

この時点ではボルテゾミブ使用について当院倫理審査委員会の承認を得ていたため投与は可能であったが、形質細胞浸潤は目立たなくなっていたためボルテゾミブは使用せず、残存するTCMRに対する治療を行うこととした。再度mPSL 500mgを3日間（ステロイドパルス療法）投与しその後再び漸減を行った（図4）。治療の過程でCMVアンチゲネミアが陽性化したためバルガンシクロビル(VGCV)投与を開始したものの、一時的にVGCVの内服が中断されていたことを契機にCMVアンチゲネミアが急上昇したためガニシクロビルの点滴投与に切り替えて治療した。その後、一時TAC、MMFの中止を余儀なくされたものの最終的にはVGCV投与でCMV感染のコントロールが可能となった。

現在、TAC及びMMFは再開しており、エベロリムス、PSLの4剤併用療法を行っている。CMV感染の再燃も無く全身状態は良好で、血清Cr 3 mg/dl程度で安定している。

＜考察＞

本症例は、成熟形質細胞が移植腎間質へ浸潤した細胞全体の50%以上を占めていたためPCARと診断され、さらにABMR、TCMRを合併するという困難な病状で治療に難渋した。PCAR診断時にはウィルス感染症（BKウイルス、CMV）⁴⁾、移植後リンパ球増殖性疾患⁵⁾、IgG4関連疾患⁶⁾など、移植腎間質へ形質細胞浸潤を伴う病態の除外が必要とされているが、本症例ではいずれの疾患も否定的であった。PCARの病因や発症機序については明らかとなっていないが、本症例ではウィルス感染を契機にMMFを中止したことがPCAR発症の一因となった可能性が考えられた。

Guptaら⁷⁾は移植腎生検を施行した254例のうち、TCMR群14例（5.51%）とTCMRとPCARの併発群8例（3.14%）に対してステロイドパルス療法単独で治療を行った場合の移植腎予後について前方視的に比較検討している。この報告では血清Cr 4 mg/dL以上もしくは移植腎廃絶に至った症例は、TCMR群ではみられなかったのに対し、TCMRとPCARの併発群では3例（37.5%）で認められ移植腎生着が有意に不良であった⁷⁾。本症例もそうであったようにPCARはステロイド治療に抵抗性であることが多い、ステロイドパルス療法単独での治療効果は十分ではないものの、どのような追加治療が適切かについては明らかとなっていない。Uppinら⁸⁾はABMRを伴うPCARの7例に対し、ステロイドパルス療法単独（1例）、ステロイドパルス療法+リツキシマブ（1例）、ステロイドパルス療法+血漿交換療法+リツキシマブ（3例）、ステロイドパルス療法+血漿交換療法+IVIG（1例）、ステロイドパルス療法+血漿交換療法+IVIG+ボルテゾミブ（1例）と、様々な治療法を行っている。しかしいずれの症例においても移植腎機能の改善は乏しく、フォローアップ期間の中央値が5カ月と短いにも関わらず5例（71.4%）で移植腎機能低下もしくは廃絶に至っている⁸⁾。

本症例は移植後6年目でのPCAR発症であり、諸家の報告（移植後発症までの平均期間：21±10.8ヶ月⁸⁾）と比較して遅発性であった。治療としてステロイドパルス療法+血漿交換療法+low dose IVIGを行い、ステロイド治療抵抗性拒絶反応としてrATGを追加投与した。ボルテゾミブの使用も検討したが2回目のエピソード移植腎生検の病理所見で形質細胞浸潤が減少していたため投

与を行わなかった。ボルテゾミブはプロテアソーム阻害薬であり、主に多発性骨髄腫やマントル細胞リンパ腫に対して使用されている薬剤で、形質細胞に直接作用することでアポトーシスを誘導し結果的に抗体産生を抑制する⁹⁾。腎移植領域では移植片反応性の形質細胞に直接作用してDSA産生を抑制することができ、治療抵抗性のABMRに対し奏効したとの報告もある¹⁰⁾。ステロイドパルス療法、rATG治療抵抗性であったPCAR症例に対してボルテゾミブが著効したとの報告もあり¹¹⁾、PCARに対して有効な治療薬である可能性もあるが、今後さらなる大規模データの知見が待たれるところである。

＜結語＞

治療に難渋したABMR及びTCMRを伴ったPCARの1例を経験した。ABMRを併発したPCARは特に予後不良であり、今後ボルテゾミブなどを含めた新たな治療法の確立が求められる。

＜参考文献＞

- 1) Desvaux D, Gouvello DS, Ianhez LE, et al.: Acute renal allograft rejections with major interstitial oedema and plasma cell-rich infiltrates: high gamma-interferon expression and poor clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant* 19: 933-939, 2004.
- 2) Canaud G, Zuber J, Sberro R, et al.: Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant* 9: 1081-1086, 2009.
- 3) Charney D, Nadasdy T, Hong L, et al.: Plasma cell-rich acute renal allograft rejection. *Transplantation* 68: 791-797, 1999.
- 4) Aiello FB, Calabrese F, Rigotti P, et al.: Acute rejection and graft survival in renal transplanted patients with viral disease. *Mod Pathol* 17: 189-196, 2004.
- 5) Meehan SM, Domer P, Josephson M, et al.: The clinical and pathologic implications of plasmacytic infiltrates in percutaneous renal allograft biopsies. *Hum Pathol* 32: 205-215, 2001.
- 6) Nishikawa K, Takeda A, Masui S, et al.: A case of IgG4-positive plasma cell-rich tubulointerstitial nephritis in a kidney allograft mimicking IgG4-related kidney disease. *Nephrology* 19: 52-56, 2014.
- 7) Gupta R1, Sharma A, Mahanta PJ, et al.: Plasma cell-rich acute rejection of the renal allograft: A distinctive morphologic form of acute rejection? *Indian J Nephrol* 22: 184-188, 2012.
- 8) Uppin MS, Gudithi S, Taduri G, et al.: Expanding the antibody-mediated component of plasma cell-rich acute rejection: A case series. *Indian J Nephrol* 26: 176-181, 2016.
- 9) Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, et al.: Proteasome Inhibition Causes Apoptosis of

-
- Normal Human Plasma Cells Preventing Alloantibody Production. Am J Transplant 9: 201–209, 2009.
- 10) Sureshkumar KK, Hussain SM, Marcus RJ, et al.: Proteasome inhibition with bortezomib: an effective therapy for severe antibody mediated rejection after renal transplantation. Clin Nephrol 77: 246–253, 2012.
- 11) Sun IO, Cho YH, Hong YA, et al.: Plasma cell-rich acute rejection with monoclonal gammopathy in a renal transplant recipient. Exp Clin Transplant 11: 191–194, 2013.