

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

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*
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 second living renal transplantation for anti-donor HLA antibody positive recipient

Misturu Saito, Shigeru Satoh, Naofumi Narita, Naoko Kawata, Teruaki Kumazawa
Shintaro Narita, Yohei Horikawa, Hideaki Kakinuma, Takeshi Yuasa, Shinobu Matsuura
Norihiko Tsuchiya, Tomonori Habuchi, Hirokazu Fukuda, and Kouetsu Kobayashi

<緒言>

既存抗体陽性移植（既存抗体：輸血、妊娠、移植などの感作により形成された抗体。移植時は抗HLA抗体が特に問題となる。）やABO不適合移植では抗体関連型拒絶（液性拒絶）の危険性が高く、発症すると移植腎廃絶に至ることもある。Racusenらは、液性拒絶発症例の1年生着率は60～73%であったと報告している¹⁾。

今回、抗ドナーHLA抗体を保有するレシピエントに対し、二次生体腎移植を行った症例を経験したので報告する。

<症例>

症例：45歳男性。

家族歴・既往歴：特記事項なし。

現病歴：慢性糸球体腎炎による腎不全でH12年6月22日に血液透析導入。同年9月22日、生体腎移植目的に当科受診。H13年6月26日、母親をドナーとする生体腎移植術施行。血液型：O(+)→O(+)、HLA typing：4 match (0 mismatch)、Crossmatch：negative。細胞性拒絶あり移植後17ヶ月目に移植腎機能廃絶、血液透析再導入。H17年3月29日、実姉をドナーとする2次生体腎移植目的に当科入院。血液型：O(+)→O(+)、HLA typing：1 mismatch、Crossmatch：B cell warm positive (8倍)。Flow Panel Reactive Antibody (Flow-PRA)、Flow Cytometry Crossmatch (FCXM)ではいずれも陽性(図1)で、抗ドナーHLA抗体陽性と診断した。液性拒絶発症の危険性が高いと判断し、免疫抑制プロトコールはABO不適合腎移植時に準ずることとし(図2)、手術一週前からプログラフ、セルセプト、ソルメドロールを投与、また、抗体除去療法として二重膜濾過抗体除去療法

(Double filtration plasma pheresis, DFPP) を3回、血漿交換 (Plasma exchange, PE) を1回施行。加えて、抗体を産生する形質細胞の前駆細胞であるB細胞を減少させる目的で、本来B細胞リンパ腫の治療薬であるリツキサン[®] を100mg/mmの投与量で手術一週間前と前日の2回投与した。末梢血中B細胞数はリツキサン[®] 投与後速やかに減少したが、手術直前のFlow-PRA では反応性は低下したものの完全な陰性化は得られなかった (図1)。

<ul style="list-style-type: none"> Flow Panel Reactive Antibody (Flow-PRA) <ul style="list-style-type: none"> →レシピエントの抗HLA抗体の有無を確認 HLA class I 抗体: HLA-A, B, Cに対する抗体 <ul style="list-style-type: none"> ほとんどすべての細胞膜表面上に存在 HLA class II 抗体: HLA-DP, DQ, DRに対する抗体 <ul style="list-style-type: none"> B細胞、マクロファージ、活性型T細胞、血管内皮細胞など Flow Cytometry Crossmatch (FCXM) <ul style="list-style-type: none"> →通常のクロスマッチの30~250倍の感度 ドナーに対する特異的な抗体の有無を確認 			
	抗体除去療法前	→	抗体除去療法後
Flow-PRA Class I	: 64.01% (+)		45.11% (+)
Flow-PRA Class II	: 2.21% (-)		2.21% (-)
FCXM CD3	: Δ mean 59.83 (+)		84.47 (+)
FCXM CD19	: Δ mean 9.00 (-)		1332.37 (+)
(+): positive, (-): negative			

図1. Flow-PRA、FCXM と、症例の反応性の推移

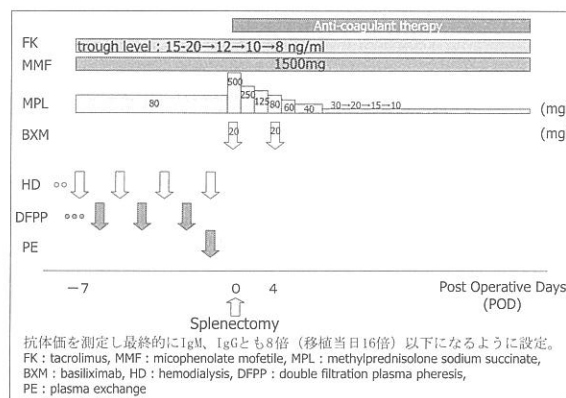


図2. 当科における ABO 不適合移植時の免疫抑制療法

平成17年4月19日、腹腔鏡下で脾臓摘出後、2次生体腎移植施行。同日より抗凝固療法も開始。手術当日、4日目にシムレクト[®] 20mgを投与した。術後経過は良好であったが、day 6に尿量減少、血清Crの上昇 (1.43→1.70mg/dl、図3) あり、移植腎生検施行。PAS染色で好中球浸潤による糸球体内皮細胞障害 (図4 a、矢印) あり、また、C4d染色では傍尿細管血管内皮、糸球体内皮にC4d陽性 (図4 b、c) であったため、抗ドナー HLA 抗体による抗体関連型 (液性) 拒絶反応と診断した。ステロイドのパルス療法に加えて、DFPP・PEによる抗体除去療法+ low dose (100mg/kg) Intravenous Immunoglobulin (IVIg) 投与を施行した (図3)。その後は尿量も回復し、血清Crも低下。退院時の血清Crは1.11mg/dlで、移植腎機能は良好に保たれていた (図3)。術後1年が経過したが、現在も血清Cr 1.20mg/dlと移植腎機能は良好に保たれており、拒絶の兆候なく外来経過観察中である。

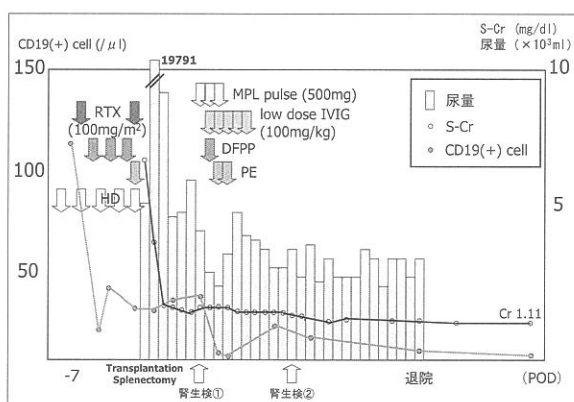


図3. 臨床経過

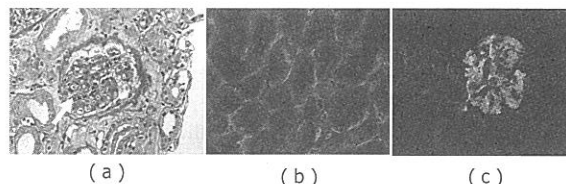


図4. 移植腎病理組織

<考 察>

本症例のように抗ドナー HLA 抗体陽性患者や、ABO 不適合移植時で抗血液型抗体価が高い場合などは、十分な免疫抑制療法を施行しているにも関わらず液性拒絶が発症してしまう可能性があり、移植腎機能廃絶へ至ることも少なくない¹⁾。近年、液性拒絶発症時に抗体除去療法+ high dose (2 g/kg) or low dose IVIG を施行し、良好な治療成績を収めている報告²⁻⁴⁾ が増えているものの、液性拒絶はその後の慢性移植腎症の発症を増加させるという報告⁵⁾ もあり、液性拒絶を抑えることは重要な課題と考える。そのため、当科では液性拒絶発症の危険性が高い症例に対し、十分な抗体除去療法はもちろんのこと、移植前に抗 CD20 抗体である Rituximab を予防的に投与している。Rituximab は主な抗体産生細胞である形質細胞 (CD37 抗原陽性、CD20 抗原陰性) に対する直接的な効果はないものの、その形質細胞へと転化する B 細胞 (CD20 抗原陽性) を減少させる効果を持つ。Rituximab 使用により、拒絶反応のスイッチが on になっても形質細胞へ転化する B 細胞が少ないため、産生される抗体の量も限られた量となり、抗体除去療法を中心としたその後の治療の反応性が改善すると考えられる。液性拒絶発症後に Rituximab を投与し治療効果が得られた、とする論文⁶⁻⁸⁾ も散見されるが、① Rituximab 以外にも抗体除去療法や同時に併用している薬剤もあるため、Rituximab 単剤の効果がどこまであるのか不明であること (併用治療や他の併用薬剤だけでも改善した可能性がある)、②一旦拒絶反応のスイッチが on になった状態では、すでに多くの B 細胞が形質細胞へと転化してしまっており、その後に Rituximab を投与して B 細胞数を減少させたとしても、すでに転化した形質細胞から産生される抗体量は多量であることが予想され、その状況下での抗体除去療法は reasonable ではない、等の理由から、当科と同様に、予防的投与を推奨する報告が多いようである⁹⁻¹¹⁾。但し、諸家の報告では Rituximab の投与量を、B 細胞リンパ腫治療時の投与量である 375mg/mm² としている^{6,8-11)} が、必ずしもその量が適切であるとは考えていない。実際、50mg/mm²、150mg/mm² の投与量で十分に末梢血中の B 細胞数が減少したとする報告¹²⁻¹³⁾ もある。当科では 100mg/mm² の投与量としたが、末梢血中の B 細胞数を十分に減少させる効果があったと考えている。投与回数については本症例では 2 回投与しているが、単回投与でも約半年間にわたって効果が持続し、充分効果が期待できると報告されている¹²⁻¹³⁾。当科でも、本症例以降、同様症例に対して Rituximab 単回投与を施行し、充分な B 細胞減少効果を得ている。諸家の報告¹²⁻¹³⁾ では投与後一週前後で速やかに B 細胞数が減少しているが、本症例のように効果発現が若干遅くなる (投与後約 2 週間) こともあるため、効果が長期的に持続することを考えると投与時期は比較的早目でもよいかもしれない。Rituximab 投与の適応、投与量、投与時期、投与回数などについては明確な基準はなく、今後、データのさらなる集積とその解析が必要と思われる。

今回、Rituximab を使用したにも関わらず、液性拒絶が発症してしまったことは反省点であり、抗ドナー HLA 抗体の除去が不十分であった可能性は否めない。抗体除去療法を追加して Flow-PRA、FCXM の反応性を移植前に完全に陰性化させる必要性があったかどうか等については、今後、諸家の検討結果を待ちたい。

<結 語>

抗ドナー HLA 抗体陽性レシピエントに対し二次生体腎移植を施行した症例を経験した。術後、液性拒絶を発症したものの、DFPP or PE + IVIG 等の加療により移植腎を救済でき、現在も良好な腎機能を保持している。促進型急性拒絶（液性拒絶）発症例を救済可能にすることは、リスクの高い移植患者に対する適応拡大の可能性を秘めている。

本症例では Rituximab 投与により、B細胞（形質細胞へ転化する細胞）数が著明に減少し、拒絶の反応性が低下した可能性がある。しかし、Rituximab を投与したにも関わらず液性拒絶反応が発症してしまったことは大きな反省点である。Flow - PRA、FCXM の反応性を移植前に完全に陰性化させていれば、抗体関連型拒絶反応がおきなかった可能性もあるが、抗ドナー HLA 抗体を高感度に検出できる Flow - PRA、FCXM を、完全に陰性化する必要があるかどうかについては、諸家の検討結果を待ちたい。

また、本症例では今後、遅発性の拒絶反応や日和見感染等発症の可能性があるため、厳重な経過観察が必要と思われる。

参 考 文 献

- 1) Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, Cecka MJ, Cosyns JP, Demetris AJ, Fishbein MC, Fogo A, Furness P, Gibson IW, Glotz D, Hayry P, Hunsickern L, Kashgarian M, Kerman R, Magil AJ, Montgomery R, Morozumi K, Nickleit V, Randhawa P, Regele H, Seron D, Seshan S, Sund S, and Trpkov K: Antibody-mediated rejection criteria-an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *American Journal of Transplantation* 3: 708-714, 2003
- 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) 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
- 4) 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. *Human Immunology* 66: 350-358, 2005
- 5) Aita K, Yamaguchi Y, Horita S, Ohno M, Tanabe K, Fuchinoue S, Teraoka S, and Toma H: Peritubular capillaritis in early renal allograft is associated with the development of chronic rejection and chronic allograft nephropathy. *Clinical Transplantation* 19: 20-26, 2005

-
- 6) Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, and Sollinger HW: Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *American Journal of Transplantation* 4: 996-1001, 2004
 - 7) Alausa M, Almagro U, Siddiqi N, Zuiderweg R, Medipalli R, and Hariharan S: Refractory acute kidney transplant rejection with CD20 graft infiltrates and successful therapy with rituximab. *Clinical Transplantation* 19: 137-140, 2005
 - 8) Lehnhardt A, Mengel M, Pape L, Ehrich JHH, Offner G, and Strehlau J: Nodular B-cell aggregates associated with treatment refractory renal transplant rejection resolved by rituximab. *American Journal of Transplantation* 6: 847-851, 2006
 - 9) 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 Stregall MD: Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. *American Journal of Transplantation* 3: 1017-1023, 2003
 - 10) Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, Samaniego M, Haas M, King KE, Shirey RS, Simpkins CE, and Montgomery RA: Plasmapheresis, CMV heperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *American Journal of Transplantation* 4: 1315-1322, 2004
 - 11) Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, and Fehrman I: ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *American Journal of Transplantation* 5: 145-148, 2005
 - 12) 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
 - 13) Sidner RA, Book BK, Agarwal A, Bearden CM, Vieira CA, and Pescovitz MD: *In vivo* human B-cell subset recovery after *in vivo* depletion with rituximab, anti-human CD20 monoclonal antibody. *Human Antibodies* 13: 55-62, 2004