

高用量ガンマグロブリン, 血漿交換, リツキシマブにより腎移植前脱感作を行った2例

村山博之¹⁾, 井上 和¹⁾, 中村 翼¹⁾, 高橋宏治¹⁾, 氷室尚子¹⁾,
渡邊真穂¹⁾, 伊藤建二¹⁾, 安野哲彦¹⁾, 三宅勝久¹⁾, 中村信之²⁾,
羽賀宣博²⁾, 金本人美³⁾, 橋口裕樹³⁾, 升谷耕介^{1)*}

1) 福岡大学医学部 腎臓・膠原病内科学

2) 福岡大学医学部 腎泌尿器外科学

3) 福岡赤十字病院 移植センター

Desensitization with high-dose intravenous immunoglobulin, plasmapheresis, and rituximab in the kidney transplant recipient having preformed donor-specific antibody: report of two cases

Hiroyuki Murayama¹⁾, Yori Inoue¹⁾, Tsubasa Nakamura¹⁾, Koji Takahashi¹⁾, Naoko Himuro¹⁾,
Maho Watanabe¹⁾, Kenji Ito¹⁾, Tetsuhiko Yasuno¹⁾, Katsuhisa Miyake¹⁾, Nobuyuki Nakamura²⁾,
Nobuhiro Haga²⁾, Hitomi Kanamoto³⁾, Hiroki Hashiguchi³⁾, Kosuke Masutani^{1)*}

1) Division of Nephrology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

2) Department of Urology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

3) Transplant Center, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital

【要旨】

症例1は51歳男性, 糖尿病性腎症を原疾患とする腎不全のため血液透析中である。導入時より実父をドナーとする生体腎移植を希望していた。組織適合性検査の結果, 抗ドナー特異抗体であるHLA-A26に対する抗体が陽性であったため, リツキシマブ, 二重濾過血漿交換, そして2019年に保険承認された高用量ガンマグロブリンを用いて脱感作を行った。再検したクロスマッチテストで抗体価の低下が確認されたため移植を行った。症例2は61歳女性, 糖尿病性腎症による腎不全に対して夫をドナーとする生体腎移植を希望した。妊娠歴があり, 抗ドナー特異抗体であるHLA-B51, Cw10, Cw14に対する抗体が陽性であった。補体依存性細胞傷害クロスマッチが陽性であるなど免疫学的リスクが高く, 血液透析導入後に症例1と同様の脱感作を試みたが, クロスマッチの結果が改善せず移植を断念した。抗ドナー特異抗体陽性例に対する脱感作療法の進歩とその限界について2例の経験をふまえて考察する。

【keywords】

抗ドナー特異抗体, 高用量ガンマグロブリン静注療法, 組織適合性検査, 二重濾過血漿交換, リツキシマブ

I. 緒言

わが国の腎移植の成績は向上し, 日本臨床腎移植学会・日本移植学会の統計調査によると, 2001~2009年の生体腎移植症例の10年生着率は83.7%, 15

年生着率は70.5%となっている¹⁾。成績向上に寄与した最大の要因は免疫抑制療法の進歩で, 近年では急性拒絶反応により早期に移植腎を喪失することは稀となった。血液型不適合生体腎移植も盛んに行われ, 二重濾過血漿交換 (double filtration plasma-

受付日: 2022.9.5 / 受理日: 2022.9.14

* 連絡先: 〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学 tel: 092-801-1011 / fax: 092-862-8008
kmasutani@fukuoka-u.ac.jp

pheresis, DFPP) とリツキシマブが保険承認されるなど、既に通常診療の域に達している。一方、過去の輸血、妊娠、臓器移植歴に関連した抗HLA抗体をレシピエントが事前に有していることがあり、これがドナー特異抗体 (donor specific antibody, DSA) である場合、腎移植後早期に抗体関連拒絶を起こす可能性が高い。これについても近年の組織適合性検査の進歩により、DSAを感度よく検出し、拒絶反応のリスクを予測できるようになった。極めて高力価のDSAのため移植を回避する場合もあれば、脱感作療法を経て移植を行う場合もある。脱感作療法としては、血液型不適合移植と同様に血漿交換とリツキシマブ投与 (2022年9月1日時点でリツキシマブは抗リンパ球抗体陽性同種腎移植に対して保険適応外) が行われてきた。近年、高用量ガンマグロブリン静注療法 (High dose intravenous immunoglobulin, IVIG) の有効性が注目され、国内においても多施設共同研究でフローサイトメトリッククロスマッチ (flow-cytometric crossmatch, FCXM) 陽性腎移植の脱感作において良好な結果が示された²⁾。この結果をふまえて2019年にHigh dose IVIGは「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」の保険適応を取得している。ただし、高度に感作された症例は必ずしも多くないため、一部のハイボリュームセンターを除きHigh dose IVIGによる治療経験は限られる。今回、当院において抗HLA-DSA陽性例に対してHigh dose IVIGを含む脱感作療法を行った2症例を経験したので報告する。

II. 症 例

【症例1】 レシピエント候補は51歳の男性。30歳時に2型糖尿病と診断され、近医で治療を開始した。X-12年より蛋白尿と腎機能低下を認め、X-1年に末期腎不全となり当院で血液透析を導入した。透析導入時より実父からの生体腎移植を希望していたため、当院で術前検査を開始した。身長178.7cm、体重95.1kgで、血液型はB型Rh+であった。輸血歴はない。ドナー候補は79歳の男性、生来健康で特記すべき既往症はなく、ほぼ毎年人間ドックを受診している。身長170.7cm、体重64.2kgで、血液型はO型Rh+であった。

HLAタイピングとクロスマッチ検査の結果を表1に示す。HLA-A, B, DRは3マッチ3ミスマッチであった。補体依存性細胞傷害クロスマッチ (complement dependent cytotoxicity crossmatch, CDC-XM) もFCXMも陰性であったが、Luminex® beads法による抗HLA抗体スクリーニングでクラスIが陽性、シングルアンチゲンではHLA-A26(A*26:03)に対する抗体 (DSA) が陽性であった。男性で輸血や臓器移植などの感作歴がないため、非特異的な抗体の可能性はあるものの、normalized mean fluorescence intensity (nMFI) が7.062と高いことから、移植後に抗体関連拒絶が起きる可能性を否定できず、DFPP、リツキシマブにHigh dose IVIGを加えた脱感作療法を行う方針とした。

移植予定日の4週間前に入院し、免疫抑制薬 (タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル) を開始した。リツキシマブ200mgを単回投与した後、DFPPを計5回、移植前日には全血漿交換を1回行った。High dose IVIGは7回に分けて行い、総投与量は270g (2.8g/kg) であった。移植12日前にクロスマッチを再検査した結果、リツキシマブ投与の影響と考えられるCDC-XM, FCXMにおけるB細胞陽性所見を認めたが、T細胞は陰性であった。抗HLA抗体スクリーニングではHLAクラスIは陽性のままであったが、シングルアンチゲンでHLA-A26のnMFIは3,540と約1/2に低下していた (表1)。他にいくつかの抗HLA抗体が低いnMFIで検出されたが、IVIGに伴う非特異的な変化と考えられた。脱感作療法の効果が得られたと判断し、生体腎移植を実施した。移植後は急性拒絶反応を起こすことなく推移し、1年後のレシピエント血清クレアチニン値 (Cr) は3.11mg/dL、ドナーのCrは1.41mg/dLであった。定期移植腎生検では拒絶反応の所見は認めず、ドナー由来と考えられる良性腎硬化症の所見を認めた。レシピエントのCrは高めで推移しているが、高齢ドナー腎、ドナーとレシピエントの体格差の影響と考えている。

【症例2】 レシピエント候補は61歳の女性。妊娠中に糖尿病を指摘された。X-12年に腎症4期と診断されたが、外来通院を自己中断した。その後他院への通院を再開したが、腎不全は緩徐に進行し、X-1

表1 症例1のHLA タイピングと脱感作療法開始前後におけるクロスマッチテストの結果

HLA タイピング						
	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DR	HLA-DRB	HLA-DQ
ドナー	24, 26(A*26:03)	52, 51	12, 10	15, 14	51, 52	6, 5
レシピエント	24, 11	52, 62	12, 4	15, 4	51, 53	6, 4
クロスマッチテスト (脱感作療法開始前)						
CDC-XM	T細胞	陰性	FCXM	T細胞	陰性	
	B細胞	陰性		B細胞	陰性	
抗HLA抗体検査	スクリーニング		クラス I	陽性	クラス II	陰性
	シングルアンチゲン (nMFI)	A26(A*26:03) (7,062) , B51 (2), Cw10 (6), DR14 (0), DR52 (0), DQ5 (0)				
クロスマッチテスト (脱感作療法開始後2週間)						
CDC-XM	T細胞	陰性	FCXM	T細胞	陰性	
	B細胞	陽性		B細胞	陽性	
抗HLA抗体検査	スクリーニング		クラス I	陽性	クラス II	陰性
	シングルアンチゲン (nMFI)	A26(A*26:03) (3,540) , B51 (207), Cw10 (975), DR14 (1,213), DR52 (1,490), DQ5 (900)				

CDC-XM, complement dependent cytotoxicity crossmatch; FCXM, flow-cytometric crossmatch; nMFI, normalized mean fluorescence intensity; 下線は DSA

年に夫をドナーとする先行的生体腎移植を希望し当科を紹介受診した。輸血歴はない。妊娠1回出産1回。身長156.8cm, 体重46.0kg, 血液型はA型Rh+であった。ドナー候補は63歳男性, 生来健康で既往症はない。身長166.0cm, 体重63.0kg, 血液型はA型Rh+であった。

HLA タイピングと組織適合性検査の結果を表2に示す。HLA-A, B, DRは1マッチ5 mismatchesであった。通常のCDC-XMはT細胞, B細胞ともに陰性であったが, 抗ヒトグロブリン (anti-human globulin, AHG)-CDC法でT細胞が陽性, B細胞は陰性であった。FCXMではT細胞, B細胞がともに陽性であった。抗HLA抗体スクリーニングではクラスIが陽性で, シングルアンチゲンではHLA-B51, Cw10, Cw14, に対する抗体 (全て DSA) が陽性であった。特にB51に対する抗体価はnMFIで5,559と高値で, 妊娠を契機に夫のHLAに対する抗体 (DSA) を産生したものと考えられた。AHG-CDC-XMがT細胞で陽性, FCXMもT細胞, B細胞で陽性であったため, 抗体関連拒絶のリスクは極めて高く, 移植の回避も考えた。しかし, 患者の移植希望は強く, High dose IVIGが保険承認される見込みとの情報があっ

たため, 先行的腎移植を断念して血液透析を導入, 患者の全身状態を安定させた。DFPP, リツキシマブ, High dose IVIGによる脱感作療法を行った上で, クロスマッチテストを再評価し, あらかじめ移植を行う基準 (AHG-CDC-XM, FCXMのT細胞が共に陰性化すること, 特にHLA-B51に対するDSAのnMFIが3000以下になること) を決めた上で脱感作療法を開始した。

症例1と同じく移植予定日の4週間前に入院し, 免疫抑制薬 (タクロリムス, ミコフェノール酸モフェチル) を開始した。今回はリツキシマブ200mgの2回投与を計画し, 初回投与を行った後にDFPPを計5回, 移植前日に全血漿交換1回を行う予定であった。この間にIVIG療法は7回に分けて行い, 総投与量は175g (3.8g/kg) と症例1より高用量を予定した。2週間後に再度クロスマッチテストを行った結果, リツキシマブ投与の影響と考えられるCDC-XM, FCXMにおけるB細胞陽性所見が見られた他, AHG-CDC-XM, FCXMにおけるT細胞陽性所見は変わらず, 抗HLA抗体スクリーニングでHLAクラスIは陽性のままで, シングルアンチゲンでもHLA-B51のnMFIは4,490と軽度の低下に留まったため, 腎移植

表2 症例2のHLA タイピングと脱感作療法開始前後におけるクロスマッチテストの結果

HLA タイピング						
	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DR	HLA-DRB	HLA-DQ
ドナー	24, 11	13, 51	10, 14	4, 14	53, 52	4, 7
レシピエント	24, 1	7, -	7, -	1, -	-, -	5, -
クロスマッチテスト (脱感作療法開始前)						
CDC-XM	T 細胞	陽性 (AHG)	FCXM		T 細胞	陽性
	B 細胞	陰性			B 細胞	陽性
抗 HLA 抗体検査	スクリーニング		クラス I	陽性	クラス II	陰性
	シングルアンチゲン (nMFI)		A11 (45), B13 (29), <u>B51 (5,559)</u> , Cw10 (614), Cw14 (1,429)			
クロスマッチテスト (脱感作療法開始後 2 週間)						
CDC-XM	T 細胞	陽性 (AHG)	FCXM		T 細胞	陽性
	B 細胞	陽性			B 細胞	陽性
抗 HLA 抗体検査	スクリーニング		クラス I	陽性	クラス II	陰性
	シングルアンチゲン (nMFI)		A11 (67), B13 (239), <u>B51 (4,490)</u> , Cw10 (1,034), Cw14 (1,241)			

CDC-XM, complement dependent cytotoxicity crossmatch; FCXM, flow-cytometric crossmatch; nMFI, normalized mean fluorescence intensity; 下線は DSA

を断念した (表2)。現在、患者は紹介医のもとで安定して外来血液透析を継続している。

Ⅲ. 考 察

慢性腎臓病の早期診断と早期からの集学的治療が進歩した結果、末期腎不全に到達する患者の年齢が上昇している。日本透析医学会の統計調査 (2020 年末) によると、慢性透析療法を新規に導入する患者の平均年齢は 70.9 歳であった³⁾。これに伴い腎移植希望者の年齢も上昇し、日本移植学会・日本臨床腎移植学会の集計によると、生体腎移植患者の移植時の年齢は 2006 年実施症例では平均 40.0 歳であったものが、2020 年実施症例では 49.8 歳と、約 10 歳上昇している^{1), 4)}。患者年齢が上昇すると当然親の年齢も上昇し、親から子への生体腎移植が困難となる。実際、生体腎移植のドナー、レシピエントの関係をみると、現在のわが国では夫婦間移植が 42.8% で最も多くなっている¹⁾。夫婦間移植は非血縁者間移植であり、血液型不適合の割合が多く、HLA ミスマッチ数も多くなるなど、免疫学的リスクが上昇する。血液型不適合移植に関しては移植医、研究者の努力によって既に通常診療になっていることは前述の通りである。現代の生体腎移植の適応拡大において残さ

れた最大の課題は今回のような抗 HLA 抗体を中心とする既存抗体陽性例、特に高度感作症例に対する移植といっても過言ではない。

腎移植レシピエント候補における一般的な感作イベントは、輸血、妊娠、臓器移植である。今回提示した 2 症例のうち症例 1 は輸血や過去に臓器移植を受けた既往のない男性であり、なぜ nMFI 7,062 もの DSA を有していたのかは不明である。CDC-XM, FCXM 共に陰性であるため、DSA と判定はしたものの、抗体関連拒絶を起こす可能性が乏しい、非特異的抗体の可能性もある。よって症例 1 に対して実施した脱感作療法がその後の抗体関連拒絶の予防に有効であったか否かは明らかではない。一方、症例 2 については妊娠という明確な感作歴がある。女性の妊娠が抗 HLA 抗体産生に与えるインパクトは大きく、Picascia らがイタリアの 411 名の女性の献腎移植待機者で検討した結果、全体の 54% の患者が抗 HLA 抗体を有していた。感作イベント別に見ると、妊娠歴のみがある患者の 52%、輸血歴のみがある患者の 44.0%、臓器移植歴のみがある患者の 100% が抗 HLA 抗体を有していた⁵⁾。また、妊娠の回数が増加すると共に感作される確率は上昇すると考えられ、De Clippel らが血小板献血ドナーの女性 1,018 名を調査した結果、感作イベントが妊娠のみの場合、1 回

の妊娠で20.2%，2回で30.0%，3回で31.9%，4回で40.0%の症例で抗HLA抗体が陽性であった⁶⁾。最終妊娠から長期経過しても感作状態が持続することも重要で，上記の報告では最終妊娠から5年以内の患者と35年以上が経過している患者で，抗HLA抗体陽性率に差を認めなかった⁶⁾。症例2では複数のDSAを検出し，HLA-B51に対する抗体のnMFIは症例1よりも低い値を示していたが，AHG-CDC-XMもFCXMも陽性であった。CDC-XMでT細胞陽性の場合には強力なHLAクラスI抗体の存在が示唆される。クラスI抗原は全ての有核細胞に発現していることから，クラスI抗体陽性例では移植後早期に抗体関連拒絶を起こす可能性が高い。症例2は多くの施設が移植困難と考える例であり，組織適合性検査結果が出た時点で拒絶反応による早期の移植腎廃絶の可能性のあることを説明していた。しかし，ドナー・レシピエント候補が移植を強く望んでいたこと，High dose IVIGが近く保険承認されるとの情報を得ていたことから，High dose IVIGの国内使用経験について情報を収集し，移植を実施する条件を事前にチーム内で議論し，患者に十分説明した上で脱感作療法を行った。リツキシマブは2回投与を計画し，DFPPの回数は同じであるが，ガンマグロブリンの投与量も保険承認された量の上限を目指して投与を行った。結果としてクロスマッチテストの結果は改善せず移植を断念し，妊娠による感作がいかに強いものであるかを再認識する結果となった。

抗HLA-DNA陽性例に腎移植を行う場合，これまでも国内の多くの施設でDFPPとリツキシマブ投与（2022年9月1日現在，保険適応外）が行われている。中川らが報告した国内の実態調査結果によると，回答のあった腎移植施設143診療科のうち，79診療科において2013年から2016年の間にDSA陽性腎移植の経験があった⁷⁾。うち75診療科が脱感作療法としてリツキシマブの使用経験があり，併用する治療法として65診療科が血漿交換，15診療科がIVIGと回答している⁷⁾。これはHigh dose IVIG保険承認前の調査で，今後は全国でIVIGの併用例が増加するものと考えられる。また，この調査ではDSA陽性と判定する基準や移植の実施基準において施設間差が大きいことも浮き彫りとなった。腎移植の適応についてはCDC-XMの結果で判断している施設が多いが，

DSAを検出した場合に脱感作を行って移植を実施する，DSA陽性の場合移植を実施しないなど，方針にばらつきが見られる⁷⁾。

近年，High dose IVIGによる脱感作をCDC-XM陽性例に対して行い，移植を実施した報告が散見される。DSA陽性腎移植患者におけるIVIGの作用機序の詳細は明らかではないが，①IgGがB細胞に発現する抑制性Fc γ 受容体の発現を誘導し，発現が誘導されたFc γ 受容体がB細胞の活性化を抑制し，抗体産生が低下すること，②胎児性Fc受容体（neonatal Fc receptor, FcRn）は血中IgGをリサイクリングする働きを担っており，FcRnに結合したIgGは細胞内で内分解されず，再度血中に移行する。IgGの大量投与によりエンドソーム内で病因抗体（DSA）とFcRnとの結合が競合阻害され，病因抗体のリソソーム内での分解が促進して抗体量が減少すること，などの機序が想定されている⁸⁾。CDC-XM陽性例にHigh dose IVIGによる脱感作を試みたStegallらによる初期の報告では，AHG-CDC-XM陽性の13例に2g/kgあるいは3g/kgのHigh dose IVIG単独療法を行い，24時間以内にクロスマッチ検査の再評価を行った結果，5例で陰性化を認め，生体腎移植が実施されている⁹⁾。わが国においてもOkadaらがCDC-XMまたはFCXM陽性かつDSA陽性例に対し，DFPP，リツキシマブ，High dose IVIG（2g/kg）による脱感作療法を行い，クロスマッチの陰性化を確認した後に生体腎移植を行った15例について報告している¹⁰⁾。15例のうち2例はCDC-XMでT細胞陽性で，15例全体の4年生着率は85.6%と良好であった一方，抗体関連拒絶は60.0%に発症していた。今後も国内外でクロスマッチ陽性例に対する腎移植の試みは続く。High dose IVIGを含んだ脱感作療法の経験が集積し，施設によって異なる組織適合性検査の評価法，脱感作療法とその結果をふまえた腎移植の適応基準が標準化されていくことが期待される。

IV. 結 語

ドナー特異的抗HLA抗体陽性の生体腎移植レシピエント候補に対してDFPP，リツキシマブに加えHigh dose IVIGによる脱感作療法を行った2症例を

経験した。2症例とも脱感作療法は安全に実施できたが、結果的に1例は移植を断念した。リツキシマブ、血漿交換にHigh dose IVIGを加えることにより腎移植の適応をどこまで拡大できるかについてはいまだ不明な点が多く、さらなる経験の蓄積が必要で

ある。

本論文の内容は第53回九州人工透析研究会総会(2021年11月28日、宮崎市)で発表した。

利益相反：申告すべきものなし。

【参考文献】

- 1) 日本臨床腎移植学会・日本移植学会. 腎移植臨床登録集計報告(2021) 2020年実施症例の集計報告と追跡調査結果. 移植 56: 195-216, 2021
- 2) Kakuta Y, Satoh S, Watarai Y et al. Successful desensitization of T cell flow cytometry crossmatch positive renal transplant recipients using plasmapheresis and super high-dose intravenous immunoglobulin. *Transpl Direct* 4: e336, 2017
- 3) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2020年12月31日). 透析会誌 54: 611-657, 2021
- 4) 日本臨床腎移植学会・日本移植学会. 腎移植臨床登録集計報告(2007)-2 2006年実施症例の集計報告(2). 移植 42: 414-422, 2007
- 5) Picascia A, Grimaldi V, Sabia C, Napoli C. Comprehensive assessment of sensitizing events and anti-HLA antibody development in women awaiting kidney transplantation. *Transpl Immunol* 36: 14-19, 2016
- 6) De Clippel D, Baeten M, Torfs A et al. Screening for HLA antibodies in plateletpheresis donors with a history of transfusion or pregnancy. *Transfusion* 54: 3036-3042, 2014
- 7) 中川健, 赤松延久, 伊藤泰平他. 抗ドナー特異的抗体陽性臓器移植の実態と rituximab の使用に関する全国使用実態調査結果. 移植 55: 39-50, 2020
- 8) 小林博人, 石田英樹. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作における免疫グロブリン静注療法(IVIG)の有用性と問題点. 日輸血細胞治療会誌 66: 687-694, 2020
- 9) Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, DeGoey S. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant* 6: 346-351, 2006
- 10) Okada D, Okumi M, Kakuta Y et al. Outcome of the risk stratified desensitization protocol in donor-specific antibody-positive living kidney transplant recipients: a retrospective study. *Transpl Int*, 31: 1008-1017, 2018.