

急性血液浄化の治療戦略 — 泌尿器科医の立場から —

奈良県立医科大学泌尿器科透析部
吉田克法

キーワード：泌尿器科 血液浄化 腎移植

連絡先 吉田克法
〒634-8522 奈良県橿原市四条町840
TEL：0744-22-3051 FAX：0744-21-1021
Eメール：kappo@naramed-u.ac.jp

緒言

泌尿器科において関わる血液浄化療法は、腎性腎不全や腎後性腎不全をはじめとして以前より末期腎不全に泌尿器科が深く関わっていた経緯もあり、血液透析療法が原点であった。当時は、末期腎不全の致死的状态を脱するための治療としての血液透析療法であり、透析導入後の生命予後も数年といわれており、極めて予後の悪いものであった。その後、透析浄化機器の改善、透析治療の克服により透析予後は著しく改善され、救命的治療としての透析療法の役割は軽減してきた。それにともない、透析合併症の機序が解明され、また透析治療法が確立されて、透析療法の管理は内科的分野に移行してきた。一方、血液浄化療法は、浄化膜の開発によって、自己免疫疾患をはじめとした種々の疾患の治療手段として施行されるようになり、著しい治療効果が得られており、さらに適応疾患の範囲が拡大されようとしている。

現在、泌尿器科にとって最も関連のある血液浄化療法は腎移植の分野である。腎移植は近年の免疫抑制剤の開発¹⁾ならびに移植技術に発達により、その成績は格段に改善されるようになってきた²⁾。このような状況のなかで、以前は慎重な選択がなされたABO血

液型不適合腎移植や抗ドナー抗体陽性腎移植（既存抗体含む）も積極的に施行されるようになってきた。これらの移植で問題となるのがacute antibody-mediated rejection (acute-AMR：急性抗体関連型拒絶反応)である。この拒絶反応を予防するために脱感作療法が必要であり、リツキシマブの投与や症例によっては脾摘を施行するが、特に重要な脱感作処置は腎移植直前における抗体除去目的の二重血漿分離交換（double filtration plasmapheresis：DFPP）、血漿交換（plasma exchange：PE）や免疫吸着などの血液浄化療法である³⁾。さらには大量グロブリン療法（intravenous immunoglobulin therapy：IVIG）も施行されている。今回、我々の経験した症例を呈示し、泌尿器科の立場より血液浄化の治療戦略を述べる。

症例1. 血液型不適合移植(血液型抗体高値)

血液型不適合移植における血液型抗体を脱感作療法は、各移植施設によって若干の違いはあるが、そのレジメは画一されて来ている。当施設では代謝拮抗剤のメシル酸モフェチール（MMF）とステロイドを移植手術の4週間前より投与する。2週間前より抗ヒトCD20ヒト・マウス抗体からなるモノクロー

ナル抗体であるリツキシマブ（RIT）を移植2週間前と移植術前日に投与している。このリツキシマブはB cell lymphomaに対する治療薬として使用されているが、抗体除去目的の脾摘なしで投与することにより血液型抗体価を低下させ、さらに移植直前にDFPPとPEを加えることにより抗体価をさらに低下させることが可能となってきた（図1）。この脱感作療法を施行することにより、ABO血液型不適合移植は広く行われるようになってき

た。しかし、これらの脱感作療法にもかかわらず抗体価の低下が得られず、腎移植手術が中止となる症例もある。我々の施設においても血液型抗体高値のために、通常脱感作では抗体価の低下が得られず、移植手術が延期された症例を経験した。

症例：59歳の女性で、36歳時に第2子出産後に蛋白尿を認めるようになり、15年後に血液透析に導入された。その後、夫をドナーとする血液型不適合移植予定で脱感作としてMMFとRIT投与の上、血液型抗体価が高値であったため（IgG/IgM：2040/64）に通常3回施行するDFPPを5回とPEを施行した。しかしDFPP施行後の抗体価のリバウンドがみられ、さらにPE後の抗体価がIgG/IgM：128/4までしか低下せず、当院での適応では抗体価IgG：16以下であったために一時中止をした。その後、MMFは継続的に服用した上で6月後に再度RIT投与し、DFPP開始時には抗体価がIgG/IgM：512/32と低下しており、DFPPを4回とPEで血漿処理量を増加し、さらに置換液FFPも増量したところ（表1）、最終的に抗体価はIgG/IgM：8/4となり

図1. 奈良医大における間に腎移植脱感作療法

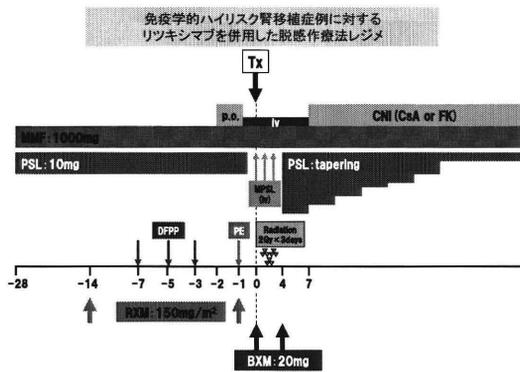


表1. DFPP+PE（1回目→2回目の変更）

DFPP	1回目	2回目
使用機器	KM-8900（クラレ社製）	KM-8900（クラレ社製）
血漿分離膜（1次膜）	プラズマフロー-0P08W	プラズマフロー-0P08W
濾過膜（2次膜）	カスケードフロー-30W→20W	カスケードフロー-30W→20W
血流量	100ml/min	100ml/min
血漿処理量	3000ml	3000ml
抗凝固薬	低分子ヘパリン	メシル酸ナファモスタット
置換液	10%アルブミン（600～750ml）	10%アルブミン（600～750ml）
バスキュラアクセス	シャント穿刺	シャント穿刺
施行回数	5回（通常3回予定）	3回

PE	1回目	2回目
使用機器	KM-8900（クラレ社製）	KM-8900（クラレ社製）
血漿分離膜（1次膜）	プラズマフロー-0P08W	プラズマフロー-0P08W
血流量	100ml/min	100ml/min
血漿処理量	3040ml	3600ml
抗凝固薬	メシル酸ナファモスタット	メシル酸ナファモスタット
置換液	FFP12単位+20%Alb500ml（計3040ml）	FFP30単位（3600ml）
バスキュラアクセス	シャント穿刺	シャント穿刺
施行回数	1回	1回

移植術は可能となった(図2)。

症例2. 腎移植後に抗体関連拒絶反応のみられた献腎移植

現在の献腎移植の選択基準では、HLAミスマッチ数とクロスマッチ検査のみが優先され、既存抗体の有無は含まれていないのが現状である。この条件で脱感作予防処置なしで選択された献腎移植を施行したが、acute-AMRとなりPEとIVIgにて改善した。

症例：45歳の女性で、18歳時に慢性糸球体腎炎を指摘され、その後末期腎不全にて19歳時に血液透析が投入された。22歳時に生体腎移植を施行されたが、慢性拒絶反応のために血液透析を再導入された。その後45歳時に献腎移植の候補者として選択された。組織適合に関しては、HLA 3 mismatchであり、LCTはTwは陰性、Bwは判定不能であったが献腎移植が施行された。ドナーの死戦期の条件は良好にも関わらず、腎移植後の移植腎機能発現が遅延していたために、抗体関連の検査を依頼したところFCXM (IgG) : T negative, B positive (76%) で、さらにFlow-PRA : Class 1 (+) であった。また、移植腎生検にて抗体関連拒絶反応を示唆する抗C4d抗体による免疫染色で、Glomerular capillaryとperitubular capillaryに陽性所見が認められた。この結果より、既存抗体関連の拒絶反応と判断し血漿交換、高容量ガンマグロブリン (IVIg) 療法を開始した。PE条件は、血漿処理量として2400ml、置換液はFFP30単位 (2400ml) で連日3回と隔日に2回施行した。その結果、術後2週間目よ

り尿の排出が見られるようになり、Cr値も低下した(図3)。現在、抗体関連拒絶反応 (antibody-mediated rejection: AMR) は認めず、生着中である。以前は禁忌とされてきた腎移植において、脱感作療法として血液浄化療法を組み合わせることにより移植施行可能となり、成績も向上してきている。

症例3. 既存抗体強陽性2次移植

腎移植後のAMRには、前述のABO血液型不適合腎移植における血液型抗体によるAMRと既存抗体を含めた抗HLA抗体によるAMRがあり、特に抗ドナーHLA抗体 (Donor Specific Antigen: ASD) は、その陽性率が高い場合にはAMRの発現が高率に認められる。抗体産生の動機としては、妊娠歴、頻回の輸血さらに移植歴などがある場合に高率にDSAが産生され、腎移植後に超急性拒絶反応あるいは促進型拒絶反応が発現する確立が高く、腎移植は困難とされている。我々の経験した症例は、DSAを含む既存抗体が強陽性を示していたが、レシピエント・ドナーの強い希望により脱感作療法を施行した上で腎移植を施行した。

症例：65歳女性、第3子出産より蛋白尿出現し、その後CKD進行したために1996年2月よりHD開始された。1999年1月に献腎移植施行されたが、慢性拒絶のために2006年8月にHD再導入され、その後長女をドナーとした生体腎移植目的で受診した。HLAならびにクロスマッチ検査にて、Lymphocyte

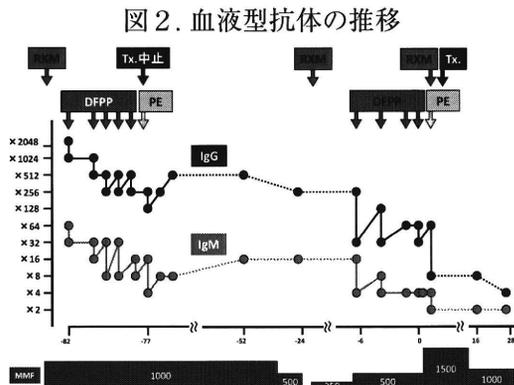
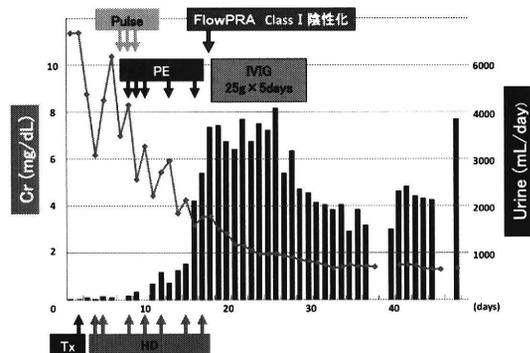


図2. 血液型抗体の推移

図3. 既存抗体陽性であった献腎移植の臨床経過



cytotoxicity testは陰性であったが、FCXM (IgG) とFlow-PRAが陽性であり、DSA (class I) も確認された。抗体強陽性のハイリスク移植ではあったが、レシピエント・ドナーの強い希望にて脱感作としてRXM DFPP PEの脱感作後、術後もDFPPとIVIGを予定した。DFPP条件として血漿処理量3000ml、PE条件は血漿処理量3600mlで置換液はFFP 30単位 (3600ml) とした。腎移植後に拒絶反応の兆候は見られなかったが、DFPPを3回とIVIGの脱感作療法を施行した。その後、移植腎機能は良好であり、問題は認めていない。

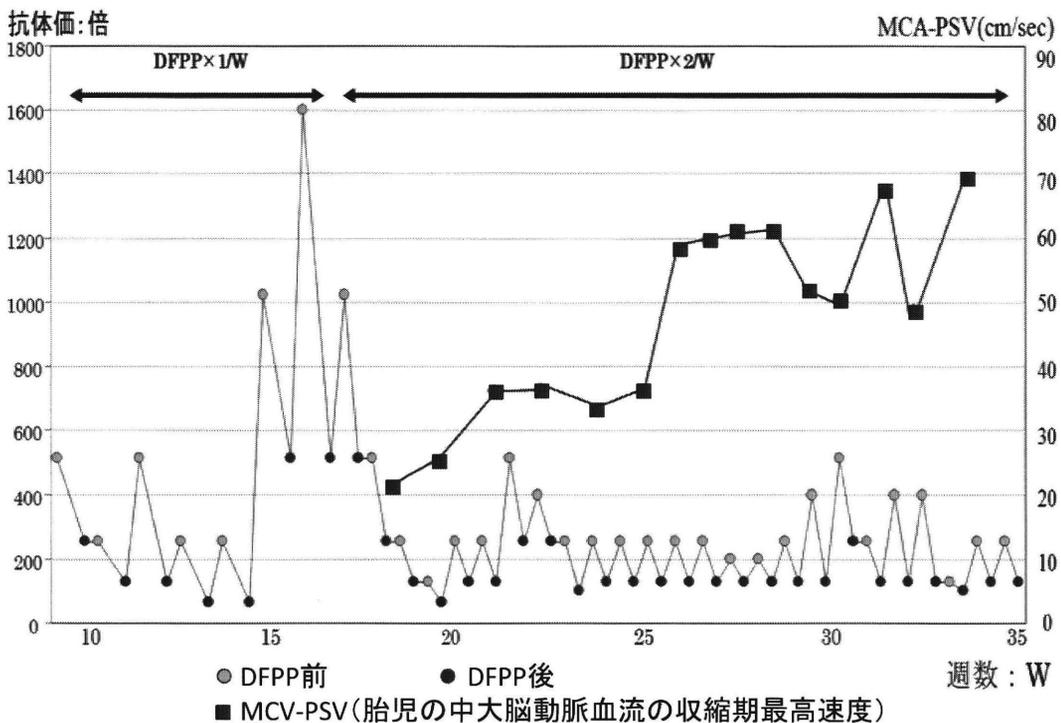
症例4. 血液型不適合妊娠

胎児の在胎時診断技術の発達により在胎時胎児死亡症例は少なくなりつつあるが、まれに重症Rh (D) 感作妊婦などでみられることがある。近年、血液浄化療法の進歩に伴いさまざまな疾患に対して、血漿交換が安全かつ効果的に施行されている。また、重度の血液型不適合妊娠にDFPPが保険適応となっている。今回、われわれはRh (E) 式血液型不

適合妊娠に対してDFPPを施行し、臍帯血輸血併用により生児が得られた。

症例：33歳、女性、Rh式血液型はccDee、夫はCCDeEであった。2度の子宮内胎児死亡の既往があり、3度目の妊娠9週にて抗E抗体512倍と高値であり、血液型不適合妊娠による胎児が重篤をなることを予測して妊娠12週2日よりDFPP (計34回) 施行した。経過中に高度の胎児貧血を認めたため、5回の臍帯血胎児輸血を施行した。胎児の状態指標としての胎児中大脳動脈血流の収縮期最高速度は問題なく、34週3日に予定帝王切開にて女児を出産した (図4)。新生児はNICUにて交換輸血、 γ グロブリン製剤、光線療法による治療を行ったが、経過良好であり日齢62日に退院した。血液型不適合妊娠に対しては免疫グロブリン療法 (RhIG) の普及、胎児輸血 (胎児腹腔内輸血・臍帯血管輸血) の技術の進歩により、母体への血漿交換療法は減ってきている。しかし、今回のように妊娠初期から抗体価が高い場合は、妊娠継続のためには必要な治療でありDFPPは有用であると考える。

図4. Rh (E) 式血液型不適合妊娠の抗体価の推移



考察

現時点で泌尿器科が扱う血液浄化療法の対象は腎移植の領域であり、特に本邦発信のABO血液型不適合移植においては、血液浄化療法が移植成績を著しく向上させた⁴⁾。ABO血液型不適合腎移植や抗ドナー抗体陽性腎移植⁵⁾においては腎移植後の抗体関連拒絶反応に対する対応がこれらの腎移植の成績に影響を及ぼしている。予後を左右する因子としては抗体除去の程度であり、術前のリツキマブ⁶⁾などの薬剤による脱感作療法や術直前の血液浄化療法に影響され、また術後の抗体関連拒絶反応に対するIVIGや抗体除去のための血液浄化療法⁷⁾が重要となる。血液浄化療法には、DFPP、PEと吸着療法⁸⁾があるが保険の関係上DFPPとPEが施行されているのが現状であり、それぞれにメリット、デメリットがあり、症例により選択されている。

DFPPは分離膜の特徴より優れた除去抗体の選択に優れているが、アルブミン漏出やフィブリンなどの凝固因子の喪失があり、低アルブミン血症や凝固異常のために術中術後に問題となることが少なくはない。最近では置換液としてのアルブミンの濃度や量を調整して施行することが多い。PEはDFPPにみられるような低アルブミン血症や凝固異常は認めず優れた脱感作療法ではあるが、置換液として多量のヒト凍結血漿を必要とし、頻回に施行できる血液浄化療法ではない。したがって、腎移植の分野においてはDFPPとPEのメリットを最大に引き出すような組み合わせで脱感作療法を施行しており、優れた臨床効果が得られている⁹⁾。

血液型不適合妊娠に関しては、特に泌尿器科が扱う治療ではないが、当施設では血液浄化療法を泌尿器科で担当しているために婦人科とともに治療することになった。血液型不適合妊娠では母胎に産生された不規則抗体が赤血球を破壊し胎児・新生児溶血性貧血を発症し¹⁰⁾、感作抗体が胎児血に反応して胎児の血球や組織を障害する。治療法としては抗D免疫グロブリン療法、胎児輸血や母体への血漿交換が行われるようになった¹¹⁾。我々の

症例では過去2回の母胎内胎児死亡の既往があり、抗体価が512倍となった第12週よりDFPPを週1回で開始したが、抗体価の低下傾向が見られなかった手目に第19週より週2回に増加し、抗体価の低下がみられた。PEではなくDFPPを選択した理由としてはPEに比較し母胎成分が温存されることや、置換液量も少なく、置換液としてアルブミンを使用することにより母胎、胎児への感染のリスクが低くなることが挙げられる。しかし、抗体除去効果はPEに比較して劣ることになるが、回数を週2回へ増加することで抗体除去効果が得られたと判断される。血液型不適合妊娠では胎児輸血、交換輸血、免疫グロブリンの普及により血漿交換を必要とする血液型不適合妊娠症例は減少しているが、妊娠初期より抗体価の高い症例においては時期を逸することなく血液浄化療法を開始することが有用である。

最後に、血液浄化療法は適応疾患の増加とともに重要な治療法として確立されつつある。泌尿器科分野においても、移植医療を中心として重要な位置を占めるようになっており、将来はさらなる長期成績を向上させるような血液浄化療法の登場が待たれる。

文献

- 1) 吉田克法:腎移植-免疫療法の新たな展開, 最新透析医学. 西沢良記編, 医薬ジャーナル社, 東京, 2008, 651-654.
- 2) 日本移植学会・日本臨床腎移植学会編: 臓器移植ファクトブック2011. <http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2011.pdf>
- 3) 原田 浩, 堀田記世彦, 三浦正義:腎移植領域におけるアフェレシス. 日本アフェレシス学会誌 2011;30:116-123
- 4) 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. 2005;5: 145-148.

- 5) Gloor JM, DeGoey S, Ploeger N, Gebel H, Bray R, Moore SB, Dean PG, Stegall MD. : Persistence of low levels of alloantibody after desensitization in crossmatch-positive living-donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2004; 78:221-227.
- 6) Jin MK, Cho JH, Kwon O, Hong KD, Choi JY, Yoon SH, Park SH, Kim YL, Kim CD: Successful kidney transplantation after desensitization using plasmapheresis, low-dose intravenous immunoglobulin, and rituximab in highly sensitized patients: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2012;44:200-203
- 7) 桑田真臣, 吉田克法, 米田龍生, 初鹿野俊輔, 藤本清秀, 平尾佳彦 : 抗体関連型拒絶反応に対して血漿交換・免疫グロブリン大量療法の効果がみられたPRA陽性献腎移植の1例. *移植* 2011;46:360-364
- 8) 西 慎一, 長谷川 進, 阪田 郁, 山崎 肇, 斎藤 和英, 高橋 公太 : アフェレシスの新しい展開(1)臓器移植とアフェレシス. *臨床透析* 1999;15:723-728.
- 9) Akalin E, Dinavahi R, Friedlander R, Ames S, de Boccardo G, Sehgal V, Schroppel B, Bhaskaran M, Lerner S, Fotino M, Murphy B, Bromberg JS.: Addition of plasmapheresis decreases the incidence of acute antibody-mediated rejection in sensitized with strong donor-specific antibodies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1160-1167
- 10) Takahashi K. : A new concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2005;19:76-85.
- 11) Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tyden G. : ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoabsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation*. 2008; 85:1745-1754.