

IX 移植医療におけるアフェレシス療法

中川 由紀* 齋藤 和英*
成田 一衛** 高橋 公太*

要旨 腎不全患者は持続性の尿毒症状態にあり、水過剰、電解質異常、酸・塩基平衡障害、貧血などさまざまな病態や検査異常を有している。腎移植術前には可能なかぎりこれらの病態や検査異常を是正する透析管理を行わなければならない。

また、ABO 血液型不適合腎移植や抗ドナー抗体陽性症例では、腎移植後急性抗体関連型拒絶反応 (acute antibody-mediated rejection; acute AMR) を抑制するために移植前の前処置として術前に抗体除去を目的として、血漿交換 (PEX)・二重濾過血漿分離交換 (DFPP)・免疫吸着を必要とする。さらに原因疾患が巣状糸球体硬化症 (FSGS) においては、再発予防のために術前に血漿交換を必要とする。本稿では、腎移植において必要とされるさまざまなアフェレシス療法について述べる。

<key point>

はじめに

近年、免疫抑制薬の開発に伴い腎移植の成績は、5年生着率は95%を超えるようになり、急性期の細胞性拒絶反応は抑えられるようになった^{1)~3)}。その一方で、長期での成績において問題となるのが、ABO血液型不適合腎移植における抗血液型抗体や抗ドナー抗体陽性症例における腎移植後急性抗体関連型拒絶反応 (acute antibody-mediated rejection; acute AMR) や巣状糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis; FSGS) などの再発性腎炎である。それらの治療や再発予防目的に、移植前の抗体除去を目的とした血漿交換 (plasma exchange; PEX)・二重

Key words ABO 血液型不適合腎移植, 二重濾過血漿分離交換, 免疫吸着, 血漿交換, 急性抗体関連型拒絶反応

* 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器病態学分野 ** 同 腎膠原病内科学分野

濾過血漿分離交換 (double filtration plasmapheresis ; DFPP) ・免疫吸着がなされている。さらに移植後の FSGS の再発においては、治療目的に PEX や低比重リポ蛋白 (low density lipoprotein ; LDL) 吸着を必要とする。

本稿では、腎移植において必要とされるさまざまなアフェレシス療法について安全性、有効性の面から、どの局面でどの方法を選択することが最良かということ免疫抑制薬との関連性も含めて述べる。

I. 腎移植における各アフェレシス療法の特徴

ここでの重要なポイント

- 抗体除去や病因となる液性因子の除去を目的として、PEX・DFPP・免疫吸着を施行するが、安全性、有効性に関しては、それぞれ一長一短であり、どの局面でどの方法を選択するか症例に適した方法を選択することが重要である。
- PEX, DFPP や免疫吸着を施行する際は、除去されてしまう免疫抑制薬 (バシリキシマブやリツキシマブ) に配慮し、十分な注意が必要である。

acute AMR
FSGS

腎移植において、ABO 血液型不適合腎移植や抗ドナー抗体陽性症例における腎移植後の acute AMR や FSGS などの再発性腎炎が、移植後の予後の重要なポイントとなる。移植前には予防目的で、移植後には治療目的で、抗体除去や病因となる液性因子の除去を目的として、PEX・DFPP・免疫吸着を施行するが、安全性、有効性に関しては、それぞれ一長一短であり、どの局面でどの方法を選択するか症例に適した方法を選択することが重要である。表 1 にそれぞれの短所と長所を示す^{1)~6)}。

多量のヒト
血漿

PEX : PEX は、低アルブミン血症、補体・凝固因子の低下などの合併症が少なく、さまざまな抗体や病因となる液性因子まで除去でき治療効果に優れた治療法であるが、置換液として多量のヒト血漿を必要とする。とくに ABO 血液型不適合腎移植においては、多量の AB 型の血漿が必要となるため、コスト面でも医療資源面でも大きな問題である。

アルブミン、
凝固因子の
喪失

DFPP : DFPP は、膜分離特性から選択性に優れた方法ではあるが、アルブミン、凝固因子の喪失がみられ、それにより低アルブミン血症、補体・凝固因子の低下、低ガンマグロブリン血症などを併発することが多い。最近では、置換液のアルブミン濃度を従来の 8.5 % から 12.5 % に替えることでさまざまな合併症予防の試みがなされている。

Biosynsorb

免疫吸着 : 最近では、より選択的に抗 A, 抗 B 抗体を除去する目的で、免疫吸着療法 [選択的血液型抗体吸着器 (Biosynsorb)] が用いられている。Biosynsorb は Cembimed 社が開発した吸着材「Bio synsorb」

表1 腎移植における各アフェレシス療法

	長 所	短 所
血漿交換 (PEX)	<ul style="list-style-type: none"> ・抗体除去率が高い ・その他の液性因子も除去できる ・凝固因子, 補体の補充可能 ・回路組み立てが単純 ・蛋白, アルブミン喪失が少ない 	<ul style="list-style-type: none"> ・多量のヒト血漿が必要 ・アレルギー反応の危険が高い ・クエン酸中毒 ・ウイルス感染の危険が高い ・高コスト ・免疫抑制薬除去率が高い ・選択性が低い
二重濾過血漿 分離交換 (DFPP)	<ul style="list-style-type: none"> ・アレルギー反応の危険性が少ない ・低コスト ・ウイルス感染の危険が低い ・多量のヒト血漿が不要 	<ul style="list-style-type: none"> ・回路組み立てが複雑 ・蛋白, アルブミン喪失が多い ・凝固因子, 補体の低下 ・選択性が低い ・免疫抑制薬除去率が高い ・免疫グロブリンの損失
免疫吸着	<ul style="list-style-type: none"> ・選択性が高い ・抗血液型抗体のみを除去可能 ・凍結血漿が必要ない ・免疫グロブリンの損失が少ない ・免疫抑制薬除去率が少ない ・多量のヒト血漿が不要 ・ウイルス感染の危険が低い ・凝固因子, 補体の喪失が少ない 	<ul style="list-style-type: none"> ・回路組み立てが複雑 ・ACE 阻害薬との併用禁忌 ・EGO ガスアレルギー禁忌

抗血液型抗体除去効果

を用いてアメリカでは1980年より臨床試験が開始された。日本では1992年に川澄化学工業が製造承認を取得し臨床使用されたが、原料供給に問題が生じ、製造も中止されていた。PEXに比べ、多量な血漿も必要なく低コストで、抗体選択的に除去できアレルギー反応も少ない。現在、再発売のための臨床試験を終了し認可を待っている段階である。当施設における臨床試験では、DFPPやPEXと同等の抗血液型抗体除去効果が認められ、移植腎における成績に有意差はなかった。さらに凝固系因子(Ⅲ)や免疫グロブリン、バシリキシマブやリツキシマブなどのモノクローナル抗体製剤などの除去率(Biosynsorb 27.9%, DFPP 40%, PEX 63.5%)は、DFPPやPEXより低く、低アルブミン血症とこれに伴う血管内脱水、低血圧、腹水、腸管浮腫、術中出血傾向など合併症の発症率も低かった^{6)~10)}。

PEX, DFPPや免疫吸着を施行する際は、除去されてしまう免疫抑制薬(バシリキシマブやリツキシマブ)に配慮し、十分な注意が必要である。

抗体除去療法施行中は、アルブミン、凝固因子の喪失から低アルブミ

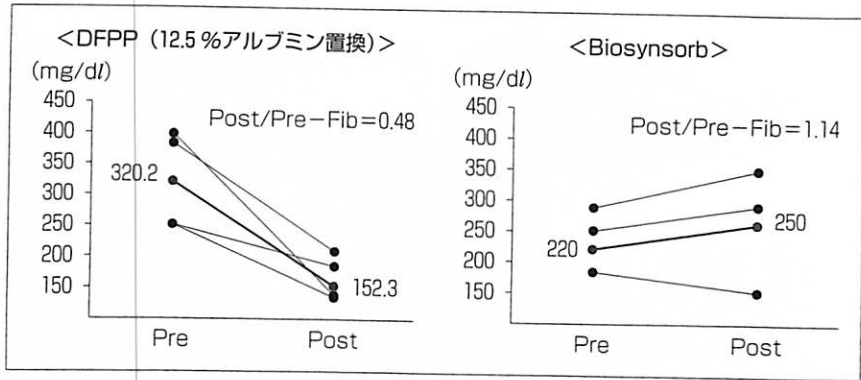


図 DFPP と Biosynsorb の凝固系因子 (fibrinogen) の変化率 (%)

アルブミン
喪失
血管内脱水

ン血症, 補体・凝固因子の低下, 低ガンマグロブリン血症などを併発することが多い. このアルブミン喪失が, 患者の血管内膠質浸透圧を低下させ, 血管内脱水を惹起する. このため血圧低下やシャント閉塞, 腸管浮腫, 腹水などの合併症を併発する. 低蛋白血症にも陥りやすいので, 移植腎血流を低下させないために, 血漿吸着施行中の患者循環動態をクリットラインモニターで循環血液量を管理すると血圧低下の予防をしやすい^{11)~13)}.

II. 抗体関連型拒絶反応 (AMR)

ここでの重要なポイント

- 抗体関連型拒絶反応の基本的な治療法は, 抗体産生抑制と抗体除去療法が中心となる.

抗体産生抑制
抗体除去療法

腎移植後 AMR には, ① ABO 血液型不適合腎移植における抗 A, 抗 B 抗体による AMR, ② 抗ドナー HLA (主要組織適合性) 抗体による AMR の 2 種類を認めるが, 基本的な治療法は, 抗体産生抑制と抗体除去療法が中心となる.

減感作療法

移植前では, 抗 A, 抗 B 抗体が高力価の症例や, 抗ドナー抗体陽性の症例に対して, 抗体産生抑制目的として, 移植前 6~1 カ月にミコフェノール酸モフェチル (MMF), メチルプレドニゾロン (MP), 低用量のカルシニューリン阻害薬 (CNI) を内服させ, 減感作療法を行い, 2 週間前に抗 CD20 抗体であるリツキシマブを投与する. 抗体除去目的として, 移植前 5 日, 2 日に DFPP を 2 回施行する. リツキシマブは DFPP で 40% 除去されてしまうため, DFPP 後, 2 回目の投与をする.

抗血液型抗体価

抗血液型抗体価は, 以前は 16 倍以下とされていたが, 最近ではきちんと減感作療法が施行され, 抗体産生能が抑制されていれば, いくつ

で抗血液型抗体価を下げなければならないという概念は薄れつつある。当施設でも、減感作療法開始前抗体価 2,056 倍、移植時の抗体価 512 倍で移植した症例を複数認めるが、いずれも AMR は発症していない。今後、移植前の抗体除去療法が不要となる可能性も期待できる。移植後、AMR が疑われた場合、治療法は、抗体産生抑制目的にステロイドパルス、リツキシマブ、抗体除去目的として DFPP・PEX を施行する。

III. 再発性腎炎

ここでの重要なポイント

- FSGS 再発に対する治療としては、ステロイドパルス療法、PEX、LDL 吸着が有効とされているが、その効果は未だ確実なものではない。
- 液性因子の産生抑制目的としてリツキシマブが注目を浴びている。

SDNS

FSGS はステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (steroid dependent nephritic syndrome ; SDNS) を呈した場合、5~10 年で約 6 割の患者が末期腎不全となる予後不良の疾患である。原因疾患が FSGS の場合、腎移植後の再発率は 30~50 % と高く、再発した場合、約半数が 5 年以内に graft loss に至ると報告されている¹⁴⁾。移植後 FSGS 再発の病因は未だ特定されておらず、さまざまな病因が提唱されている。とくに再発するステロイド抵抗性の FSGS では、糸球体濾過障壁の蛋白透過性を亢進させる液性因子が関与している可能性が指摘されている^{14)~16)}。

糸球体濾過障壁の蛋白透過性

再発に対する治療

FSGS 再発に対する治療としては、ステロイドパルス療法、PEX、LDL 吸着が有効とされているが、その効果は未だ確実なものではない。表 2 にさまざまな施設の報告をまとめる。Deegens らの報告によれば、移植後 FSGS 再発によるネフローゼ症候群に対して、PEX での寛解率は、成人で 15~85 %、小児で 33~100 % であったとしている。成人に比べ小児のほうが PEX に対する反応は良く、さらに再発後早期 (14 日以内) に PEX が開始されることが、寛解率の向上につながるとしている¹⁶⁾。

リツキシマブ

最近では、PEX や LDL 吸着に併用して、液性因子の産生抑制目的としてリツキシマブが注目を浴びている。当施設においても、SDNS を呈した再発性 FSGS に対して、リツキシマブを投与し寛解を得られた症例を認める。今後、アフェレシス療法に加え、リツキシマブとの併用により、より治療効果が改善する可能性がある。

また、IgA 糸球体腎炎 (IgAGN)、II 型膜性増殖性腎炎、抗糸球体基底膜 (GBM) 腎炎、ループス腎炎などの治療として PEX の有効性を示

表2 FSGS再発に対するPEXの成績

		症例数 (n)	再発後のPEX施行までの 期間(日)	寛解率 (%)	プレドニゾン
成人	Artero, et al.	9	19 (9~91)	67	+
	Dantal, et al.	9	28 (21~120)	0	-
	Dantal, et al.	8	63 (11~292)	13	-
	Matalon, et al.	13	60 (0~1520)	8	-
	Jeroen, et al.	13	6 (1~50)	85	+
小児	Cheong, et al.	6	NA	33	+
	Cochat, et al.	3	10 (7~18)	100	+
	Dall' Amico, et al.	13	NA	62	+
	Greenstein, et al.	6	2 (1~441)	83	+
	Laufer, et al.	2	124 (86~180)	100	+

(Deegens, J. K., et al. : Transpl. Int. 2004 ; 17 : 151-157¹⁶⁾ より改変・引用)

した論文も多い。さらにCNIやほかの因子から引き起こされる血栓性微小血管症(TMA)の一つである溶血性尿毒症症候群に対しても、PEXが有効な治療法として施行されている。

おわりに

腎移植の長期の成績をより向上させるためには、さまざまなアフレスシス療法が必須となる。移植医療におけるアフレスシス療法施行時の考慮する点を中心に述べた。

文 献

- 1) Takahashi, K., Saito, K., Takahara, S., et al. : Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am. J. Transplant.* 2004 ; 4 : 1089-1096
- 2) 高橋公太 : ABO血液型不適合臓器移植における免疫学順応のメカニズムとその誘導. ABO血液型不適合腎移植の新戦略2005 総集編. 2005, 日本医学館, 東京
- 3) Takahashi, K. : Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation. 2004, Elsevier B. V., Amsterdam
- 4) Agishi, T., Takahashi, K., Ota, K. and Japanese Biosynsorb Reserch Group : Immunoabsorption of anti-A or anti-B antibody for successful kidney transplantation between ABO incompatible pairs and its limitation. *ASAIO Trans.* 1991 ; 37 : 496-498
- 5) Takahashi, K. : A new concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin. Transplant.* 2005 ; 19(Suppl. 14) : 76-85
- 6) 中川由紀, 齋藤和英, 高橋公太 : ABO血液型不適合腎移植. 腎と透析 2006 ; 60 : 283-287
- 7) 安倍道夫 : 選択的血液型抗体吸着材 Biosynsorb. *Clinical Engineering* 1991 ; 2 : 348-353

- 8) Helena, G., Gunilla, K., Lars, W., et al. : ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab : a 3-year follow-up. *Am. J. Transplant.* 2008 ; 85 : 1745-1754
- 9) Christopher, J., Sonnenday, D. S., Warrnen, M. H., et al. : Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am. J. Transplant.* 2004 ; 4 : 1315-1322
- 10) Gunnar, T., Gunilla, K., Helena, G., et al. : ABO incompatible kidney transplantation without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am. J. Transplant.* 2004 ; 5 : 145-148
- 11) 西 慎一, 長谷川進, 阪田 郁, 他 : 臓器移植とアフエレーシス. *臨牀透析* 1999 ; 15 : 723-728
- 12) 君川正昭, 江口 圭, 峰島三千男, 他 : 二重濾過血漿交換療法 (DFPP) における至適置換液量・置換アルブミン濃度. *透析会誌* 2001 ; 34 : 1227-1238
- 13) 江口 圭, 堀部浩司, 横井 良, 他 : 連続ヘマトクリットモニター (CTM) を用いた二重濾過血漿交換療法施行時の低血圧予防と置換液(量・アルブミン濃度)の設定. *日本アフエレーシス学会雑誌* 1997 ; 16 : 513-518
- 14) Savin, V. J., Sharma, R., Sharma, M., et al. : Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1996 ; 334 : 878
- 15) Dantal, J., Baatard, R., Hourmant, M., et al. : Recurrent nephritic syndrome following renal transplantation in patients with focal glomerulosclerosis. *Transplantation* 1991 ; 52 : 827
- 16) Deegens, J. K., Andresdottir, M. B., Croockewit, S., et al. : Plasma exchange improves graft survival in patients with recurrent focal glomerulosclerosis after renal transplantation. *Transpl. Int.* 2004 ; 17 : 151-157

Summary

Apheresis therapy for kidney transplantation

Yuki Nakagawa *, Kazuhide Saito *,
Kazuei Narita ** and Kota Takahashi *

Renal failure patients often experience a state of the uremia. They may also face various conditions such as excessive water retention, electrolyte disorders, acid and base equilibrium disturbances, and anemia. Dialysis management to correct these conditions, along with frequent inspection of their condition should be done before kidney transplantation. Moreover, those receiving ABO incompatible kidney transplants and recipients having donor-specific antibodies (DSA) require plasma exchange (PEX) and double filtration plasmapheresis (DFPP). Immunoadsorption is required before transplants to control acute antibody-mediated rejection (acute AMR) in the postoperative period. In addition, recipients who have focal sclerosing glomerulonephritis (FSGS) need plasmapheresis before transplantation to prevent relapse. A variety of apheresis therapies required for kidney transplantations are described.

Key words : ABO incompatible kidney transplants, DFPP (double filtration plasmapheresis), immunoadsorption, PEX (plasma exchange), acute antibody-mediated rejection (acute AMR)

* *Division of Urology, Department of Regenerative and Transplant Medicine,* ** *Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University*