●症報報告●

Rituximab を使用した小児 ABO 血液型不適合腎移植例 — 3 年間の経過 —

鈴木 俊明^{*1}・池住 洋平^{*1}・唐澤 環^{*1}

斉藤 和英^{*2}・高橋 公太^{*2}・内山 聖^{*1}

(受付日：平成20年 8 月22日 採用日：平成20年 9 月 1 日)

要 旨

ABO 不適合腎移植は、一般的に脾臓摘出が必須と考えられてきたが、小児においてはデメリットが大きい。今回われわれは、ABO 不適合腎移植を希望した12歳男児に対し、移植4週間前からMMF、MPによる脱感作療法を開始し、12日前と2日前にrituximabの投与を加え脾臓摘出の回避を試みた。重篤な副作用はなく、血液型抗体の再上昇を認めず、移植後3年の時点で経過は良好である。

同じプロトコルで行った成人例に比べるとB細胞の回復は早い傾向にあったが、免疫学的順応が得られる数週間の抑制を目的としている観点からは、まだ過剰抑制の可能性はある。今後は小児における必要最低限のRituximab投与方法の検討が必要と思われる。

序 言

近年 ABO 血液型不適合腎移植の成績は向上し、長期的な生着率は、適合腎移植と遜色ないレベルとなっている¹⁾。ただし、術前の血漿交換とともに、一般的には脾

臓摘出が必須と考えられてきた²⁾³⁾。手術侵襲や感染予防の面などから、脾臓摘出は特に小児において大きなデメリットとなる。

近年、抗 CD 20モノクローナル抗体である Rituximab を用い、脾臓摘出を回避した ABO 血液型不適合腎移植の方法が報告されるようになったが、長期的な成績、副作用の報告はほとんどない。

今回、当科で経験した症例の3年間の経過を報告する。

症 例

症例：15歳，男児。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

移植術までの経過：低異形成腎を原疾患として腎不全に至り，preemptive に生体腎移植を希望して12歳時に当院に入院した。ドナー候補の両親は二人とも ABO 血液型不適合で，相談の結果，AB 型の母親から B 型レシピエントへの A 不適合移植を行うこととなった。家族と倫理委員会の承諾を得て，移植術4週間前から mycophenolate mofetil (MMF) 500mg/day, methyl prednisolone (MP) 8 mg/day の内服を開始し，12日前と2日前に rituximab 250mg (260mg/m²) を投与，さらに全血漿交換 (PE) で抗体除去を図った。移植当日からは basiliximab と ciclosporin (CyA) を併用し，脾臓摘出は行わない方針とした (図1)。

1 回目の rituximab 投与時に体温上昇と嘔気を認め，

Key words：腎移植

血液型不適合

Rituximab

脾摘

長期成績

^{*1}新潟大学医歯学総合病院小児科
(〒951-8122 新潟市中央区旭町通1-757)

^{*2}新潟大学医歯学総合病院泌尿器科

A case of ABO-incompatible kidney transplantation using Rituximab : 3-year follow-up

Toshiaki Suzuki^{*1}, Yohei Ikezumi^{*1}, Tamaki Karasawa^{*1}, Kazuhide Saito^{*2}, Kota Takahashi^{*2}, Makoto Uchiyama^{*1}

^{*1}Department of Pediatrics, Niigata University Medical and Dental Hospital

^{*2}Department of Urology, Niigata University Medical and Dental Hospital

図1 本例における、術前/術後の脱感作・免疫抑制療法

図2 移植後の血清 Cre 値，末梢血 B 細胞数の経過

いったん投与を中止したが、投与速度を減じて再開したところ、以後の訴えはなかった。また、PE 時に FFP によると思われるアナフィラキシー様症状を認めたため、850ml (30ml/kg) の交換量で中止せざるを得なかったが、PE 前32倍であった抗 A 抗体は4倍まで低下し、術当日まで8倍以下で維持されたため、それ以後の PE の追加は行わなかった。

移植後経過：術中に大きな問題はなく、総阻血時間89分、温阻血時間5分、移植腎重量117gで、初尿は血流再開後7分で認められた。移植後の抗 A 抗体は2倍で推移し、拒絶反応を認めることなく、血清 Cre は0.8~1.0mg/dl で安定した。術後2ヵ月で退院し、その後も白血球減少や明らかな感染症を認めることなく、順調に経過していた (図2)。

移植後7ヵ月に右背部に痛みを伴う水泡を認め、帯状疱疹の診断で入院したが、MMF の中止と γ globulin, acyclovir の投与により、移植腎機能に影響することなく改善した。移植後8ヵ月の定期受診時に Cre が2.0mg/dl

まで上昇したため入院し、腎生検では、間質への細胞浸潤と尿管炎を認め、Banff 1b の拒絶反応と診断した。浸潤細胞は大小不同で、形質細胞様のものが目立ったが (図3)、MP パルス療法と MMF の追加により改善した。

末梢血 CD 20陽性細胞は移植6ヵ月間0.3%以下に抑制されていたが、その後上昇し、8ヵ月ではほぼ正常に回復した。その後は拒絶反応を認めることなく、移植後3年の時点で、推定 GFR は50ml/min を保ち、良好に経過している。

考 察

ABO 不適合移植では、レシピエントの血中に存在する抗 A、抗 B 抗体による抗体関連型拒絶反応を制御しなければならない。ただし、この拒絶反応は、ほとんどが1ヵ月以内、特に1週間以内に発生するので、その後は、たとえ血液型抗体が上昇しても抗体関連拒絶が起きない状態、いわゆる accommodation (免疫学的順応) が成立すると考えられている¹⁴⁾。よって、移植前に血液型抗体を除去し、accommodation が成立するまでの数週間、確実に抗体産生を抑制することが重要である。抗体除去のために血漿交換や免疫吸着が、抗体産生抑制

のために脾臓摘出が必須であると考えられてきた²³⁾。しかし、脾臓摘出は、手術侵襲や手術合併症が問題となる以外にも、一般的に細菌感染症が増加し、特に致死経過をとる劇症型の感染が問題となる⁵⁾。頻度は免疫抑制薬にも影響されるが、小児、特に乳幼児では重症化しやすく、5歳以下での脾臓摘出は勧められないとされている。ITP の治療ガイドラインでも、10歳以下の脾摘は積極的適応になっていない。ABO 不適合腎移植での脾臓摘出回避の試みは、小児でこそ重要であると思われる。

そこで、今回われわれは、小児の ABO 不適合腎移植例において、脾臓摘出の代わりに、accommodation が得られるまでの期間の抗体産生抑制を期待して、移植4週間前から MMF、MP による脱感作療法を開始し、12日前と2日前に rituximab の投与を行った。

Rituximab は、ヒト preB 細胞から成熟 B 細胞に発現している分化抗原 CD 20 に対するモノクローナル抗体で、B 細胞リンパ腫の治療に使用されている。近年、

図3 8ヵ月に急性拒絶を認めた際の腎生検組織
間質への細胞浸潤と尿管炎を認め、Banff 1bの拒絶反応と診断した。
浸潤細胞は大小不同で、形質細胞様のものが目立った。

ABO 不適合移植に使用し、脾臓摘出を回避する試みがなされるようになり、短期的には良好な成績が報告されている⁶⁾⁷⁾⁸⁾。まだ長期成績の報告はほとんどないが、2008年になって Karolinska のグループから平均3年間の報告がでた⁹⁾。小児5例を含む20例で血液型適合移植と比較検討を行っており、小児のGFRが低かったこと以外には、拒絶の率や生着率に有意な差は認めなかったとしている。

今回のわれわれが経験した小児例では、拒絶反応を1回認めただけで、現在推定GFRは50ml/minを保っており、3年間の経過として良好である。Karolinskaのグループと比較すると、われわれのプロトコル¹⁰⁾は、Rituximabの投与が2回であること、術後の体外循環による抗体除去は行わないこと、ガンマグロブリンの輸注を行わないことの3点に相違があるが、血液型抗体の再上昇はなく、長期的な経過も良好であることから、脾臓摘出なしにABO不適合腎移植を行うことを可能とする方法であり、医療経済的にも優れた方法と考えられた。

一方、Rituximabの副作用に関しては、一般的には少ないとされており、今回の症例でも、1回目の投与時にinfusion reactionと思われる反応を、7ヵ月の時点で帯状疱疹を認めたが、いずれも重篤にならず、許容できる範囲のものであった。8ヵ月目に認めた拒絶反応は、帯状疱疹罹患時にMMFを中止したことが主因と思われるが、浸潤細胞には形質細胞様のものも目立ち、ちょうど

B細胞が回復した時期であったことも関与が疑われる。B細胞の回復期には、拒絶反応への注意が必要であろう。

ただし、重篤な副作用もあり、米国FDAはSLEに対してRituximabを使用した2例で、進行性多発性白質脳症を発症し死亡したと報告している。2例とも免疫抑制薬との併用により、免疫機能が著しく低下した症例で、末梢血B細胞が長期間枯渇することの危険性を示唆するものである。このような点を考慮すると、Rituximab使用による末梢B細胞の抑制は、必要最低限とすることが求められることになる。

本症例では、accomodationが成立するまでの期間の抗体産生抑制を期待しての投与であったにも関わらず、CD19、CD20が回復したのは8ヵ月後であった。50,150,375mg/m²の単回投与全例でCD19の回復は1年を要したとの報告¹¹⁾もあり、投与量だけの問題ではないかもしれないが、やはり過量であった可能性は高い。小児腎移植患者に対し、B細胞リンパ腫の治療と同じ量のrituximabを使用することについての論議はまだ不十分であり、今後、rituximabの有効かつ最低限の量の見極めが必要である。また、興味深いことに、当院で同じプロトコルを使用した成人例では、全例B細胞が回復に1年以上を要しており、今回の小児例では回復が早かった。Karolinskaのグループも同様のことを報告しており、小児では成人に比し、B細胞の回復が早い傾向にあ

と思われる。今後は、成人とは別に、小児においての個別な投与計画も必要になるとと思われる。

結 び

MMF, MP の術前投与に, rituximab を追加した今回の免疫抑制療法は, 脾臓摘出なしに ABO 不適合腎移植を行うことを可能とする方法である。

ただし, 副作用に対する十分な理解と配慮が必要であり, 今後は小児独自に rituximab の投与量の検討が必要であると思われる。

本論文は第18回東北小児腎臓病学会(2008年3月8日, 弘前)で発表したものをもとにまとめたものである。

日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Takahashi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, Toma H, Uchida K, Hasegawa A, Yoshimura N, Kamiryo Y: Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 4:1089-1096, 2004.
- 2) Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyere M, Latinne D, Reding R, Gianello P, Carlier M, Pirson Y: Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc* 19:4538-4542, 1987.
- 3) Ota K, Takahashi K, Agishi T, Sonda T, Oka T, Ueda S, Amemiya H, Shiramizu T, Okazaki H, Akiyama N, Hasegawa A, Kawamura T, Takagi H, Ueno A: Japanese Biosynsorb ABO blood type incompatible kidney transplantation group: Multicenter trial of ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Int* 5:40-45, 1992.
- 4) Takahashi K: A new concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant* 19:76-85, 2005.
- 5) Alexander JW, First MR, Majeski JA, Munda R, Fidler JP, Morris MJ, Suttman MP: The late adverse effect of splenectomy on patient survival following cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 37:467-470, 1984.
- 6) Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I: ABO incompatible kidney transplantation without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant* 5:145-148, 2005.
- 7) Gloor JM, Lager DJ, Fidler ME, Grande JP, Moore SB, Winters JL, Kremers WK, Stegall MD: A comparison of splenectomy versus intensive posttransplant anti-donor blood group antibody monitoring without splenectomy in ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 80:1572-1577, 2005.
- 8) Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, Samaniego M, Haas M, King KE, Shirey RS, Simpkins CE, Montgomery RA: Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant* 4:1315-1322, 2004.
- 9) Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tydén G: ABO incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 85:1745-1754, 2008.
- 10) Saito K, Nakagawa Y, Suwa M, Kumagai N, Tanikawa T, Nishiyama T, Ueno M, Gejyo F, Nishi S, Takahashi K. Pinpoint targeted immunosuppression: anti-CD20/MMF desensitization with anti-CD25 in successful ABO-incompatible kidney transplantation without splenectomy. *Xenotransplantation* 13:111-117, 2006.
- 11) Vieira CA, Agarwal A, Book BK, Sidner RA, Bearden CM, Gebel HM, Roggero AL, Fineberg NS, Taber T, Kraus MA, Pescovitz MD: Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation. *Transplantation* 77:542-548, 2004.

A case of ABO-incompatible kidney transplantation using Rituximab: 3-year follow-up

*¹Department of Pediatrics, Niigata University Medical and Dental Hospital

*²Department of Urology, Niigata University Medical and Dental Hospital

Toshiaki Suzuki*¹, Yohei Ikezumi*¹, Tamaki Karasawa*¹,
Kazuhide Saito*², Kota Takahashi*², Makoto Uchiyama*¹

Splenectomy has been considered to be necessary for successful ABO-incompatible kidney transplantation. However splenectomy can lead to severe complications for children.

We report here a case of 12-year old boy who received ABO-incompatible kidney transplantation without splenectomy using rituximab. We started MMF/MP desensitization a month before the transplantation. Two doses of rituximab were administered at 12 and 2 days before the transplantation. It has already been 3 years since the successful transplantation without any severe side effects.

The recovery of the B-cell population was much earlier than adults treated with same protocol, however, it may be still over dose for children since only a few weeks of immunosuppression is required for the acquisition of immunological accommodation. Further investigations are necessary to determine a suitable dosage of rituximab for children.

Key words : Kidney transplantation, ABO-incompatible, Rituximab, Splenectomy