

特発性血小板減少性紫斑病を有した腎不全患者に行った血液型不適合生体腎移植の1例

内山 結理¹⁾, 堀田記世彦¹⁾, 吉田 美穂²⁾, 高田 徳容³⁾, 佐藤 択矢³⁾,
望月 端吾³⁾, 村橋 範浩³⁾, 山本 聡²⁾, 関 利盛³⁾, 富樫 正樹³⁾,
平野 哲夫¹⁾, 原田 浩¹⁾

要 旨

症例は66歳、男性。ADPKDによる末期腎不全のため、1999年に血液透析導入となった。2009年、妻からのABO不適合生体腎移植を希望され当科を受診した。移植前検査で血小板 6.8 万/ mm^3 と低値であったため血液内科にて、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)と診断された。ヘリコバクターピロリ除菌療法を施行したが血小板数の上昇は見られなかった。また、術直前にガンマグロブリン大量投与療法を試みたが血小板は上昇せず 5 万/ mm^3 であった。そこで、術当日血小板を 20 単位輸血し、血液型不適合腎移植の脱感作プロトコールに従い生体腎移植を行うこととした(リツキシマブ、3回の血漿交換、バシリキシマブ、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、メチルプレドニゾロン)。移植後は即座に利尿が得られ、移植後4日目には血清クレアチニン(Cre) 1.59 mg/dlまで低下した。血小板は術直後 7.5 万/ mm^3 、術後4日目には 5.4 万/ mm^3 まで低下したが、術後6日目には 11.3 万/ mm^3 まで上昇した。その後、血小板は 10 万/ mm^3 以上を維持し退院。現在術後4ヶ月経過しているが血小板 11 万/ mm^3 と維持している。今回、治療抵抗性のITPを合併する腎不全患者に対して血液型不適合腎移植を行った。治療抵抗性のITPであったがリツキシマブを使用した免疫抑制により術後良好な腎機能とITPの改善を認めた。本症例はITP患者の腎移植に対しリツキシマブを使用した初めての報告である。

はじめに

血液型不適合腎移植の成績は、そのメカニズムの解明や免疫抑制法の進歩により近年著しく向上している。現在は、適合移植と遜色ない成績となってきている^{1, 2)}。術前には脱感作療法(抗体産生の抑制と抗体除去)が必要であるが、以前は脾臓摘出が必須と考えられてきた。しかし、近年Bリンパ球の膜抗原であるCD20を標的とした抗CD20モノクローナル抗体リツキシマブを使用することで脾臓摘出を回避することが可能になった³⁾。当院でも2005年より導入し良好な成績を収めて

いる⁴⁾。特発性血小板減少性紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP)は、血小板に対する自己抗体が産生される自己免疫疾患である。近年ITPに治療に対してリツキシマブを使用し良好な成績が報告されている^{5, 6)}。今回、ITPを合併した腎不全患者に対し、血液型不適合腎移植を行ない、術後良好な腎機能とITPの改善を認めた症例を経験した。

症 例

症 例：66歳 男性

原疾患：常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)

既往歴：右鼠径ヘルニア手術、右腎出血により右腎摘出術(2003年)

- 1) 市立札幌病院 腎臓移植外科
- 2) 同 血液内科
- 3) 同 泌尿器科

家族歴：特記事項なし

現病歴：1999年、ADPKDによる末期腎不全のため血液透析導入された。2009年、メディアからの情報で血液型不適合移植が可能であることを知り、妻からの生体腎移植を希望され当科受診となった。

ドナー：61歳 妻

血液型：B型(+) → A型(+)

HLA：5 ミスマッチ

初診時検査所見：

白血球 $2300/\text{mm}^3$ 、血小板 $6.6\text{万}/\text{mm}^3$ 、血清クレアチニン $9.2\text{mg}/\text{dl}$ 、尿素窒素 $36\text{mg}/\text{dl}$ 、その他の異常所見なし。

術前経過：血液疾患を疑い、血液内科に紹介した。骨髓穿刺ではcellularityは正常で巨核球は少数認めのみであった。芽球の増加はなく、核の異型性もなかった。染色体検査では正常核型であった。尿素呼気試験を行ったところヘリコバクターピロリ感染が判明し、ITPと診断した。そこでITPの治療目的で除菌療法を行ったが、血小板の上昇は見られなかった。次に、大量IVIG療法(20g、5日間)を術前9日前より行ったが血小板の増加を認めず、難治性のITPで術前に血小板数を上昇させ

ることは困難であったので、当院での血液型不適合プロトコールに従って脱感作療法を行った。2週間前よりタクロリムス(TAC)、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、メチルプレドニゾン(MPZ)を開始。術前5日にリツキシマブ 100mg を投与し3日前より血漿交換を3回行った。術直前は $5.2\text{万}/\text{mm}^3$ であり、術前に血小板20単位を輸血し腎移植に臨んだ。(Fig. 1)

術後経過：血流再開後よりすぐに利尿が得られ、術前 $11.3\text{mg}/\text{dl}$ であった血清クレアチン(Cre)は術後4日目で $1.59\text{mg}/\text{dl}$ まで低下した。その後、TACの毒性によりCreは $2.0\text{mg}/\text{dl}$ 前後で推移したが、TACの減量により改善し、術後40日目にCre $1.4\text{mg}/\text{dl}$ で退院となった。血小板数については、術直前は $5.2\text{万}/\text{mm}^3$ であったので血小板輸血を20単位行なった。血小板は術直後 $7.5\text{万}/\text{mm}^3$ 、術後4日目には $5.4\text{万}/\text{mm}^3$ まで低下したが、術後6日目には $11.3\text{万}/\text{mm}^3$ まで上昇した。その後、血小板は $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以上を維持し退院となった。現在術後4ヶ月経過しているが血小板 $11\text{万}/\text{mm}^3$ と維持しており、移植腎機能もCre $1.36\text{mg}/\text{dl}$ と良好である。(Fig. 2)

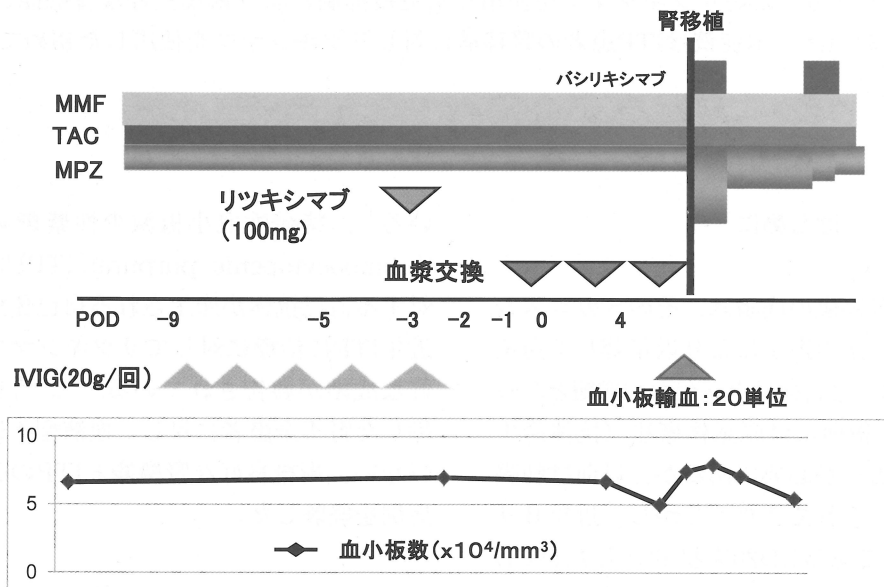


Fig. 1 術前経過

2週間前よりTAC、MMF、MPZを開始。大量IVIG療法(20g、5日間)を術前9日前より行ったが血小板の増加を認めなかった。術前5日にリツキシマブ 100mg を投与し3日前より血漿交換を3回行った。術直前は $5.2\text{万}/\text{mm}^3$ であったので、術前に血小板20単位を輸血し腎移植に臨んだ。

MPZ：メチルプレドニゾン、MMF：ミコフェノール酸モフェチル、TAC：タクロリムス、POD：post operating date

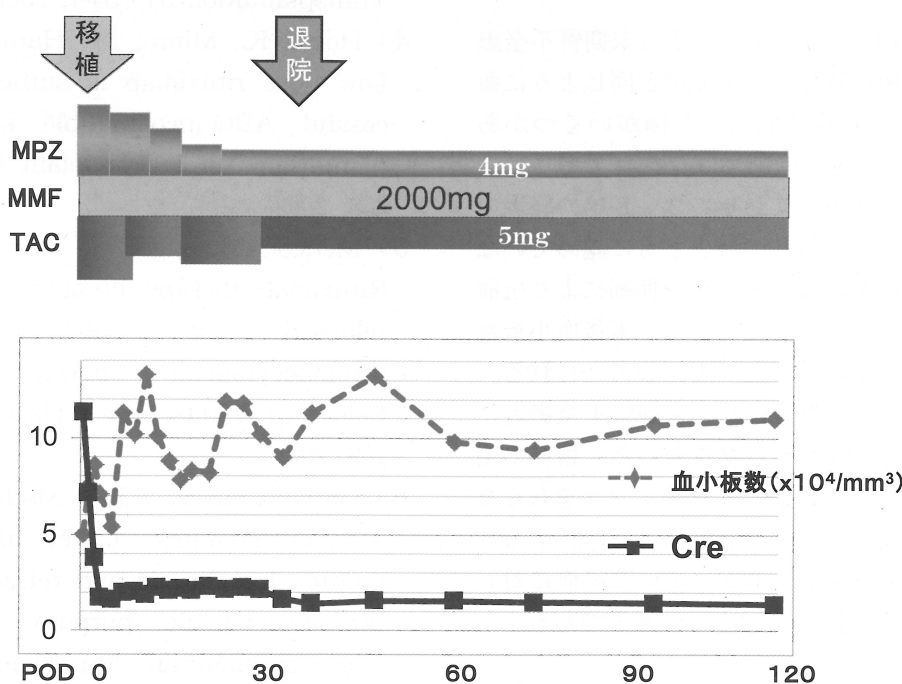


Fig. 2 術後経過

術前11.3mg/dlであったCreは術後4日目で1.59mg/dlまで低下した。その後、TACの毒性によりCreは2.0mg/dl前後で推移したが、TACの減量により改善した。血小板数は術後4日目には5.4万/mm³まで低下したが、術後6日目には11.3万/mm³まで上昇した。その後、血小板は10万/mm³以上を維持している。現在術後4ヶ月経過しているが血小板11万/mm³と維持しており、移植腎機能もCre1.36mg/dlと良好である。

MPZ：メチルプレドニゾロン、MMF：ミコフェノール酸モフェチル、TAC：タクロリムス、POD：post operating date

考 察

I TPの治療適応は血小板数5万/mm³以下で紫斑などの出血傾向がある場合とされている。治療法は副腎皮質ステロイド投与、脾摘、ヘリコバクターピロリ除菌療法などがある。重篤な出血を認める場合や外科処置が必要な場合には、ガンマグロブリン大量療法などを行う⁷⁾。血小板輸血は通常あまり用いられないが、手術や緊急時には行うこともある。

本症例は移植の術前精査で偶然ITPが判明した、無症状のITP患者であった。初回検査時の血小板数は6.6万/mm³であったが、腎移植を安全に行うためにITPの治療をおこなった。しかし、ヘリコバクターピロリ除菌療法、ガンマグロブリン大量療法に全く反応せず難治性であった。よって、術直前に血小板を輸血し腎移植を行った。

ABO不適合腎移植を行う際には、レシピエント側の抗赤血球抗体が移植腎に発現している赤血

球抗原と抗原抗体反応を起こし、急性抗体関連型拒絶反応(AAMR)を引き起こされることが問題である。このAAMRを予防するために術前に脱感作量法(抗赤血球抗体の産生抑制と除去)が必要となる。以前は脾臓摘出を行っていたが、当院では2005年から抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブを使用している⁴⁾。ヒトCD20抗原はPro-B細胞、形質細胞を除くほぼ全てのBリンパ球に発現している分化抗原であり、Bリンパ球以外の細胞には発現していない。従ってリツキシマブはBリンパ球を特異的に除去することで抗体産生を抑制する。これにより抗赤血球抗体の産生が抑制されたと同時に、ITPの本態である抗血小板抗体の産生も抑制することができたと考えられる。当症例のように治療抵抗性のITPに対してリツキシマブを使用し良好な成績を収めた報告は散見される^{5, 6)}。しかし、腎移植患者のITPに対してリツキシマブを使用した報告例は本症例が初めてである。

諸家の報告例では、ITPを有する末期腎不全患者に生体腎移植を施行し、本症例と同じように血小板数の増加・維持に成功した例がいくつかある^{8, 9)}。いずれも免疫抑制剤はシクロスポリン、MPZ、MMFを使用しており、2～8年の経過中腎機能の悪化・血小板数の減少ともに認めていない。本症例においても、維持免疫抑制により抗血小板抗体の産生を抑制したことが、術後血小板数を維持することに成功した一要因と考えられる。

今回我々は、ITPを合併する末期腎不全患者に対し血液型不適合生体腎移植を行った。術前の治療には抵抗性であったが、リツキシマブを含んだ免疫抑制により血小板減少を軽快させ維持することに成功した。本症例はITP患者の腎移植に対しリツキシマブを使用した初めての報告である。

参考文献

- 1) Futagawa, Y., Terasaki, P. I.: ABO incompatible kidney transplantation - an analysis of UNOS Registry data. *Clin Transplant* 20: 122-126, 2006
- 2) Takahashi, K., Saito, K., Takahara, S. et al.: Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 4: 1089-1096, 2004
- 3) Tanabe, K.: Japanese experience of ABO-incompatible living kidney transplantation. *Transplantation* 84: S4-7, 2007
- 4) Hotta, K., Miura, M., Harada, H. et al.: Low dose rituximab is sufficient for successful ABO-incompatible kidney transplantation. *Am J Transplant* 8 Suppl. 2: 358, 2008
- 5) Medeot, M., Zaja, F., Vianelli, N. et al.: Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: long-term follow-up results. *Eur J Haematol* 81: 165-169, 2008
- 6) Garcia-Chavez, J., Majluf-Cruz, A., Montiel-Cervantes, L. et al.: Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol* 86: 871-877, 2007
- 7) Psaila, B., Bussel, J. B.: Immune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am* 21: 743-759, vii, 2007
- 8) Einollahi, B.: Renal transplantation and idiopathic thrombocytopenic purpura: two case reports. *Transplant Proc* 41: 2923, 2009
- 9) Hwang, E. M., Woo, H. Y., Choi, B. S. et al.: Renal transplantation in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Korean J Intern Med* 20: 92-95, 2005