

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌	巻号	ページ	出版年
本田雅敬	わが国における腎移植治療の現状と問題点[小児]. 腎・泌尿器疾患診療マニュアル-小児から成人まで	日本医師会雑誌	136 特別号 (2)	S138-S139	2007
高橋和浩、服部元史	特集 こどもの薬-私なら今これをこう使う. 免疫抑制薬	小児科臨床	60(12)	2419-2425	2007
宍戸清一郎、相川厚、大島伸一、高橋公太、長谷川昭、服部元史、吉村了勇	本邦における小児腎移植の現状と長期成績	移植	42(4)	347-353	2007
堀田記世彦、森田研、下田直彦、石見大基、野々村克也	長期の免疫抑制により可能となった高抗体価血液型不適合生体腎移植	腎移植・血管外科	19(1)	72-76	2007
和田尚弘	静岡県立こども病院における小児腎臓内科医と外科医の連携	今日の移植	20(1)	53-54	2007

# わが国における腎移植治療の現状と問題点 [小児]

本田雅敬

小児腎移植は成人とは異なり、末期腎不全の半数以上は5年以内に移植をされており、成人での移植数が極端に少ないのと異なる。その理由は小児では生体腎移植で行う症例が多いこと、発育、発達、将来への社会復帰を考慮したものである。

## 腎移植の現状

### 小児末期腎不全における腎移植

小児腎臓病学会では末期腎不全の登録制度を1998年から開始し、8年間の15歳未満計475名について現状を検討した。導入時の治療法は、腹膜透析が最多で81%を占めるが、先行的腎移植が46例(10%)であった。先行的腎移植は2002年から増加がみられ、2005年では15%を占めていた。

100透析当たりの移植数は透析2年目が23%、3年目が13%、5年目22%と多く、全移植の83%が透析3年までになされていた。生体腎移植は92%で献腎は8%であり、献腎移植が少ないことが問題であった。Kaplan-Meierでの移植率は1年目が12%、2年目が33%、3年目が46%、4年目が55%、5年目が66%、7年目72%で5年以内に半数以上が移植されていた。

移植・透析を含めた死亡率は1年目が4.4%で、5年目が10%であった。死因は心血管系疾患と感染症が多くみられた。

### 小児腎移植統計

小児腎移植のデータは日本移植学会で行われてきたが、小児のみのデータは1990年ころから後行われてこなかった。昨年小児腎移植臨床統計小委員会が結成され、その現状と成績が発表された。

移植数：1964～2004年に19歳以下2,031例、生体腎1,839例(93%)、献腎192例(7%)が行

われていた。移植数は1975年ころから年20例を超え、1978年から40～50例前後、1985年ころには約80例となり、1992年から1996年にかけて60例程度に減少したが、再び増加し、2000年からは約90例前後に増加した。

移植成績(生存率と生着率)：2001年までの1,751回の移植の成績を検討した。年齢は1～5歳147回(8%)、6～12歳550回(32%)、13～19歳1,044回(60%)と13歳以上が半数以上を占めた。移植回数は1,069回(97%)が1回で、複数回は3.3%であった。血液型不適合移植は88例(5%)にみられた。

年代別生存率は1964～1985年の440例、1986～1995年の646例、1995～2001年の413例について解析した。1年でそれぞれ年代別に89%、99%、99%、5年で82%、96%、98%と1986年以降著明に改善し、10年では76%、92%(1995年以降はまだ不明)であった。献腎は37例、49例、26例と少数であるが、1年で78%、96%、96%、5年は75%、94%、96%でこれも明らかに改善していた。死因は87例中、心血管系疾患16例、感染症13例、次いで悪性新生物10例が多くみられた。

生着率は年代別に1年で82%、92%、95%、5年で63%、78%、90%と年代が新しいほど改善し、10年で48%、66%であり、1995年以降の10年のデータがないが、より改善していると想像できる。献腎も1年で65%、75%、88%、5年で51%、58%、79%と1995年以降の改善の度合いが強い。生着率を年齢別で見るとどの年齢も明らかに改善し、乳幼児でも良好な成績である(表1)。

腎臓絶417例の原因は慢性拒絶反応が271例65%と最も多く、次いで急性拒絶反応が37例9%、原病再発が29例7%、ノンコンプライアンスが15例4%、感染症が11例2%であった。

表1 年齢別生着率(生体腎)

	年(西暦)	症例数	1年	5年	10年	15年
1~5歳	1964~1985	28	90%	71%	46%	36%
	1986~1995	59	97%	81%	80%	69%
	1996~2001	43	93%	93%		
6~12歳	1964~1985	143	88%	65%	46%	31%
	1986~1995	180	94%	80%	67%	58%
	1996~2001	137	96%	91%		
13~19歳	1964~1985	234	80%	63%	51%	43%
	1986~1995	354	92%	79%	66%	55%
	1996~2001	208	97%	89%		

以上から現時点では5年生着率が90%となり、半数が生着するのは20年を超えるものと想定される

## 腎移植の問題点

### 免疫抑制薬の合併症

1985年ころより免疫抑制薬として導入されたカルシニューリン阻害薬(シクロスポリン, タクロリムス)やその後導入されたMMF(ミコフェノール酸モフェチル), 抗CD25抗体により, 生着率は著しく改善してきた。しかし, 過剰免疫抑制によるウイルス感染症などの合併が増加し, 小児では特にサイトメガロウイルス, EB(Epstein-Barr)ウイルス陰性者が多く, 術後のウイルス感染対策を適切に管理する必要がある。EBウイルスの重篤な合併症のリンパ増殖疾患(posttransplantation lymphoproliferative disorder; PTLN)を起こすこともある。免疫抑制薬それぞれの合併症を熟知し, 適切な薬剤モニタリングが必要であり, 小児腎移植の経験が十分な施設で行う必要がある。

### 原病再発

小児腎不全の約20%を占めるFSGS(focal segmental glomerulosclerosis; 巣状分節状糸球体硬化症)の再発が問題で, NAPRTCS(The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study)の報告でも明らかにFSGSの生着率は悪い。血漿交換やメチ

ルプレドニン大量療法(MPT)などが行われている。当院では他の疾患に比べ生着率は差がなくMPTでの効果は78%に認められる。

### 薬剤ノンコンプライアンス

小児でのノンコンプライアンスは40%あり, 移植腎喪失の7%を占めるとの報告もある。当院でのアンケート調査では「週1回以上忘れる」は50%に達し, 15%は服用していなかった。慢性拒絶と考えられているなかにも実際はノンコンプライアンスの可能性もあり, 移植腎喪失の最大の原因の1つである。思春期から青年期にかけての心理的問題や生活の不規則さが原因となる。

### 社会性あるいは心理的発達障害

小児は健常人と変わらない成人になるためには適切な発達が必要である。そのためには乳幼児期から学童期にかけて過保護, 過干渉にならない適切な親子関係, 劣等意識をもたない制限の少ない学校生活を送る必要がある。これは保存期, 透析期, 移植期ともに必要で特に乳幼児期に過剰な心配を両親がもつと, 移植が順調でも適切な社会復帰は難しい。

## おわりに

小児は多くが移植し, 成績も非常に改善してきた。小児腎不全の新規は年間60人程度しかなく, 末期腎不全や移植管理は適切なセンターで社会復帰や心理状況まで考えた管理をして, 地域医療機関と連携する必要がある。

## 13. 免疫抑制薬

たかはしかずひろ  
高橋和浩<sup>#1,2</sup>      はっとりもとし  
服部元史<sup>#2</sup>



### KEY WORDS

シクロスポリン, タクロリムス, ミコフェノール酸モフェチル, ミゾリピン,  
シクロフォスファミド

### はじめに

免疫抑制薬は、移植医療や自己免疫疾患治療で重要な役割を担っている。本稿では外来でも使用（経口投与）する代表的な免疫抑制薬5種について解説する。

本稿で紹介する薬剤は施設によって治療プロトコールが異なったり、海外で標準的な使用法でも日本では保険適用外だったりするので注意されたい。また、併用時に注意すべき薬剤や副作用等は字数の関係で代表的なもののみを示したので、使用の際は必ず添付文書<sup>1)</sup>を熟読されたい。

### I. シクロスポリン (CsA) (商品名：ネオーラル<sup>®</sup>, サンディミューン<sup>®</sup>)

本稿ではマイクロエマルジョン製剤であるネオーラルに限定して解説する。

#### 1. 作用機序および作用を支持する知見

1) T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たすカルシニューリン (CN)

の活性化阻害薬で、リンパ球からのインターロイキン (IL)-2に代表されるサイトカインの産生を抑制して、免疫抑制効果を発揮する。

2) 乾癬患者の皮膚をヌードマウスに移植すると、対照マウスは乾癬特有の組織所見を示すが、本剤投与マウスでは乾癬の組織学的特徴を示さない。

3) 再生不良性貧血患者骨髄細胞から樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の*in vitro*におけるコロニー形成を抑制するが、本剤はこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和する。

2. 小児における適応疾患、用量、併用禁忌 (表1)

液、カプセルいずれか服用可能な剤形を選択するが、両剤形の併用は避ける。

#### 3. 保険適応外疾患での使用

血球貪食症候群：ステロイドと併用して使用される。

#### 4. 薬物血中濃度モニタリング (TDM)

(本稿では服用n時間後の薬物血中濃度を

※1：東京女子医科大学 腎臓小児科

※2：千葉県こども病院 腎臓科 (〒266-0007 千葉県千葉市緑区辺田町579-1)

表1 シクロスポリン (CsA)

[保険収載効能]

- (1) 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 脾移植における拒絶反応の抑制
- (2) 骨髄移植における拒絶反応および移植片対宿主病の抑制
- (3) 眼症状のあるベーチェット病
- (4) 尋常性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症, 関節症性乾癬
- (5) ネフローゼ症候群 (NS) 頻回再発型あるいはステロイド抵抗性
- (6) 重症再生不良性貧血, 赤芽球癆
- (7) 全身型重症筋無力症

[保険での用法・用量]

- (1) 腎移植: 標準維持量 1日 4~6 mg/kg
- (2) 肝移植: 標準維持量 1日 5~10mg/kg
- (3) 心移植, 肺移植, 脾移植後: 標準維持量 1日 2~6 mg/kg
- (4) 骨髄移植: 移植 1日前から 1日量 6~12mg/kgを 3~6 か月間継続し, その後徐々に減量・中止
- (5) ベーチェット病: 標準維持量 1日 3~5 mg/kg
- (6) 乾癬: 標準維持量 1日 3 mg/kg
- (7) 再生不良性貧血: 1日量 6 mg/kg
- (8) 全身型重症筋無力症: 1日量 5 mg/kgで開始, 維持量 3 mg/kg
- (9) NS: 頻回再発型 小児 1日量 2.5mg/kg, ステロイド抵抗性 小児 1日量 5 mg/kg

[原則禁忌] 神経ベーチェット病の患者

[慎重投与]

- (1) 腎機能, 肝機能, 脾機能障害のある患者
- (2) 高血圧症の患者
- (3) 感染症患者
- (4) 悪性腫瘍またはその既往歴のある患者
- (5) PUVA療法 (紫外線A波による治療) 中の患者=PUVA療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険

[併用禁忌] 生ワクチン, タクロリムス, ピタバスタチン・ロスバスタチン, ポセンタン

[併用でCsA血中濃度に影響する薬剤]

■CsA血中濃度が上昇

- カルシウム拮抗薬
- クロラムフェニコール
- ノルフロキサシン
- イマチニブ
- グレープフルーツジュース

- マクロライド系抗生物質
- アゾール系抗真菌薬
- アロプリノール
- アセタゾラミド

■CsA血中濃度が下降

- リファンピシン

- 抗てんかん薬 (フェノバルビタール・フェニトイン・カルバマゼピン)

[代表的な副作用]

- (1) 腎障害: 副作用として高頻度にみられる
- (2) 高カリウム血症
- (3) 中枢神経系障害: 脳症
- (4) ベーチェット病患者での神経ベーチェット病症状
- (5) 感染症: 細菌, 真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症
- (6) 悪性リンパ腫, リンパ増殖性疾患, 悪性腫瘍
- (7) 振戦
- (8) 全身型重症筋無力症におけるクリーゼ
- (9) 多毛: 使用疾患によるが, 小児では 3~23%
- (10) 高脂血症

Cn と表記する)

“Hit and away” 型の薬剤であり, 十分な免疫抑制効果を得るため薬物血中濃度の peak をつくる必要がある。

ネオーラルは食事による吸収への影響をうけにくくするように開発された製剤だが, 実際は食事による影響があるため, TDM は食事と内服の時間関係を一定にして測定する。

表2 タクロリムス (FK)

[保険収載効能]

- (1) 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 膵移植における拒絶反応の抑制
- (2) 骨髄移植における拒絶反応および移植片対宿主病の抑制
- (3) 全身型重症筋無力症 (胸腺摘出後の治療でステロイドの効果が不十分または副作用で困難な場合)
- (4) 関節リウマチ (カプセル製剤のみ)

[保険での用法・用量]

- (1) 腎移植: 維持量 1日0.12mg/kg
- (2) 肝移植: 維持量 1日0.10mg/kg
- (3) 膵移植: 初期 1日0.30mg/kg
- (4) 心移植: 初期 1日0.06~0.30mg/kg, 拒絶反応発現後は 1日0.15~0.30mg/kg
- (5) 肺移植: 初期 1日0.10~0.30mg/kg
- (6) 骨髄移植: 移植初期は 1日0.12mg/kg 移植片対宿主病発現後は 1日0.30mg/kg
- (7) 全身型重症筋無力症 1日3mg (成人)
- (8) 関節リウマチ: 1日3mg (成人)

[慎重投与] 肝障害・腎障害・感染症のある患者

[併用禁忌] 生ワクチン, シクロスポリン, ポセンタン, カリウム保持性利尿剤

[併用でFK血中濃度に影響する薬剤]

- 血中濃度が上昇し, 腎障害等の副作用が発現する可能性
- 抗真菌薬 (フルコナゾール・クロトリマゾール・イトラコナゾール)
- カルシウム拮抗薬 (ニフェジピン・ニルバジピン・ニカルジピン・ジルチアゼム)
- その他 (オメプラゾール・グレープフルーツジュース)

■FKの血中濃度が低下し, 拒絶反応出現の可能性

- 抗生物質 (リファンピシン) 抗てんかん薬 (カルバマゼピン・フェノバルビタール・フェニトイン)

■腎毒性のある薬剤との併用でFKと相手薬の腎毒性が相互に増強

- アムホテリシンB・アミノグリコシド系抗生物質・スルファメトキサゾール・トリメトプリム・非ステロイド性抗炎症剤等

[代表的な副作用]

- (1) 急性腎不全
- (2) 高カリウム血症
- (3) 中枢神経系障害: 脳症
- (4) 高血圧
- (5) 心筋障害
- (6) 糖尿病
- (7) 感染症: 細菌性, ウイルス性, 真菌性あるいは原虫性感染症の発現または増悪
- (8) 悪性腫瘍: リンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫 (2歳未満の乳幼児例や抗リンパ球抗体の併用例で発現率が高い)

従来は  $C_0$  (trough) が用量決定に用いられてきたが, 移植領域で内服後 0-4 時間の血中濃度の area under the concentration curve (AUC)<sub>0-4</sub> が臓器生着成績と密接な関係があること,  $AUC_{0-4}$  と  $C_2$  とに強い相関関係があることから,  $C_2$  モニタリングが主流である。ただし, ネフローゼ症候群 (NS) など, 目標  $C_2$  が明らかでない疾患も多い。なお, 本剤はチトクローム酵素 P (CYP) 450 3 A 4 で代謝される。

5. 使用上の注意

- (1)腎機能検査値 (血清クレアチニン, 尿素窒素値) の変動に注意。
- (2)低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られており, 特に移植直後は注意する。
- (3)HMG-CoA 還元酵素阻害剤併用時は急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症が現れやすい。
- (4)ニフェジピン併用で歯肉肥厚が現れやすい。
- (5)カリウム保持性利尿剤との併用で, 高カ

リウム血症が現れやすい。

## 6. 患者・家族への説明

グレープフルーツと同時に服用しないように指導する。吸湿によりカプセルが軟化したり、含有エタノールが揮発したりするため、服用直前まで包装から出さない。

## 7. 過量投与時の処置

内服では服用後短時間なら催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効。シクロスポリンは透析ではほとんど除去されない。

## II. タクロリムス (FK) (商品名：プログラフ®)

### 1. 作用機序および作用を支持する知見

CsA に比べておよそ 100 倍の免疫抑制効果があるとされ、特に小児の移植領域では移植後のステロイド離脱に大きな貢献をしている。

CsA と同様、T リンパ球における CN 活性を阻害し、IL-2、インターフェロン- $\gamma$  といった T リンパ球由来のサイトカインのほか、腫瘍壊死因子- $\alpha$  や IL-6 の産生を抑制し、免疫抑制効果を発揮する。ラット重症筋無力症モデルで抗アセチルコリン受容体抗体産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善する。

### 2. 小児における適応疾患、用量、併用禁忌 (表 2)

顆粒、カプセルのいずれか服用可能な剤形を選択できるが、両剤形の併用は避ける。

### 3. 保険適応外疾患での使用

なし

### 4. TDM

CsA とは異なり、血中濃度の peak がなくとも十分な免疫抑制が可能で、用量調整も  $C_0$  の血中濃度を指標に行う。しかし、 $AUC_{0-4}$  モニタリングの方がよいという報告もある。なお、FK も CYP 3A4 で代謝される。

### 5. 使用上の注意

(1)腎障害を避けるため  $C_0$  はできるだけ 20 ng/ml 以下に維持する。

(2)関節リウマチ患者 (RA) では非ステロイド性抗炎症剤を 2 剤以上併用しない。

(3)糖尿病等、臓機能障害の発現率が高い。

(4)CsA よりも悪性腫瘍の発生率が高い。

## 6. 患者・家族への説明

グレープフルーツと同時に服用しないように指導する。

RA 患者では本剤の危険性と投与が長期にわたること等を十分説明し、患者が理解したことを確認して投与する。

## 7. 過量投与時の処置

胃洗浄、活性炭経口投与、フェニトイン投与等が行われているが、十分な経験はない。脂溶性で蛋白結合率も高く、血液透析ではほとんど除去されない。

## III. ミコフェノール酸モフェチル (MMF) (商品名セルセプト®)

### 1. 作用機序

代謝拮抗薬で、キサンチンモノフォスフェートおよびグアニルモノフォスフェート合成に至る核酸合成を阻害し、T リンパ球や B リンパ球の増殖を阻害して、免疫抑制効果を発揮する。

### 2. 小児における適応疾患、用量、併用禁忌 (表 3)

散剤がないため、カプセルが服用できない小児では脱カプセル化して服用する。

### 3. 保険適応外疾患での使用

ループス腎炎 (LN) : Appel らは、静注シクロホスファミド療法に比べ、治療成績は同等で、かつ合併症による死亡率は有意に低かったとしている<sup>2)</sup>。

### 4. TDM

AUC または  $C_0$  (trough) で行うが、AUCの方がすぐれているとされる。腎移植では、 $C_0$  は 1.0~3.5  $\mu$ g/ml、ミコフェノール酸-

表3 ミコフェノール酸モフェチル (MMF)

[保険適用疾患]

- (1) 腎移植後の難治性拒絶反応 (2) 腎移植, 心移植, 肝移植, 肺移植後拒絶反応の抑制

[保険での用法・用量 (成人)]

- (1) 腎移植: (1) 難治性拒絶反応の治療: 1日1.5gを1日2回 (2) 拒絶反応の抑制: 1日2g (上限1日3g)  
 (2) 心移植, 肝移植, 肺移植: 1日1~3g

[慎重投与]

重篤な消化器系疾患のある患者, 重度の慢性腎不全患者, 腎移植後臓器機能再開遅延患者

[併用禁忌] 生ワクチン

[併用でMMF血中濃度に影響する薬剤]

■吸収低下で作用が減弱する可能性

腸肝循環に影響を与える薬剤 (コレステラミン・コレステミド)  
 マグネシウムおよびアルミニウム含有制酸剤

■MMFの代謝物や併用薬の血中濃度が上昇する可能性

タクロリムス, アシクロビル・バラシクロビル・ガンシクロビル

[代表的な副作用]

- (1) 感染症: 日和見感染症の可能性 (特にサイトメガロウイルス)  
 (2) 骨髄抑制 (3) 悪性リンパ腫, リンパ増殖性疾患, 悪性腫瘍 (特に皮膚)  
 (4) 下痢, 食欲不振, 腹痛 (5) 重度の腎機能障害: 腎不全, 腎尿細管壊死

AUC<sub>0-12</sub> は 30~60 μg・hr/ml が目標レベルとされている。

5. 使用上の注意

- (1) Lesch-Nyhan 症候群, Kelley-Seegmiller 症候群の患者では, 高尿酸血症を増悪させる可能性がある。  
 (2) 重度の慢性腎不全患者 (糸球体ろ過率 25 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>未満) で血中濃度上昇のおそれがある。

6. 患者・家族への説明

使用に際しては, 以下の注意事項についてよく説明し, 理解させた後で使用する。

- (1) 感染症状, 予期せぬ挫傷, 出血または貧血等の骨髄機能抑制症状, 下痢等の消化器症状が現れた場合には, ただちに担当医に報告する。  
 (2) 皮膚癌発生を避けるため, 日光や紫外線の照射を避ける。

7. 過量投与時の対策

通常血液透析で除去されないが, コレスチラミン等の胆汁酸結合剤投与により排泄を促進することである程度は除去可能。

IV. ミゾリピン (Mz) (商品名: プレディニン®)

1. 作用機序

核酸合成過程におけるプリン合成経路のイノシンモノフォスフェートデヒドロゲナーゼを阻害して, Tリンパ球・Bリンパ球の作用を抑制する。

2. 小児における適応疾患, 用量, 併用禁忌 (表4)

散剤がないため, 錠剤が服用できない小児では錠剤を粉砕して服用する。

3. 保険適応外疾患での使用

頻回再発型 NS: 4 mg/kg 標準体重/日<sup>3)</sup>



表4 ミソリピン (Mz)

[保険適応疾患]

- (1) 腎移植における拒絶反応の抑制 (2) 難治性ネフローゼ症候群  
(3) ループス腎炎 (4) 慢性関節リウマチ

[保険での用法・用量]

- (1) 腎移植：初期量1日2～3mg/kg，維持量1日1～3mg/kg  
(2) 難治性ネフローゼ症候群，ループス腎炎，慢性関節リウマチ：体重あたりの投与量は定められていないが，全用法で最高用量は150mg/日

[用法関連注意] 腎障害の患者で減量

[禁忌] 白血球数3,000/mm<sup>3</sup>以下の患者

[慎重投与]

- (1) 骨髄機能抑制のある患者  
(2) 細菌・ウイルス・真菌等の感染症合併患者  
(3) 腎障害のある患者

[併用禁忌] 生ワクチン

[代表的な副作用]

- (1) 骨髄抑制 (2) 感染症 (3) 間質性肺炎  
(4) 急性腎不全 (5) 高尿酸血症

4. TDM

Mz は消失半減期が短く，分3投与は十分な薬物濃度がえられないこと，SLEでの治療成績はC3が高い群が良いことから，より高いC3値をえるために1日1回投与を行うことが多く，SLE以外の疾患でも1日1回投与を行う施設が増えてきている。薬物吸収は食後より食前投与の方がよく，食前投与されることが多い。

5. 使用上の注意

- (1) プリン合成阻害作用により尿酸値の上昇に注意。  
(2) LNへの投与では使用条件がある（添付文書または文献1を参照）。  
(3) RAへの投与では使用条件がある（添付文書または文献1を参照）。

6. 患者・家族への説明

食前服用が効果的なため，食事の30分以上前に服用する。

V. シクロホスファミド (CPM) (商品名：エンドキサン®)

1. 作用機序

ナイトロジェンマスタード系抗悪性腫瘍剤で，DNAのアルキル化により細胞分裂を抑制。

2. 小児における適応疾患，用量，併用禁忌 (表5)

一生で内服可能な総量は10gまたは200mg/kgのいずれか少ない方の量とされている。散剤がないため，錠剤を服用できない小児は錠剤を粉碎して服用する。

3. 保険適応外疾患での使用

頻回再発型NS：2mg/kg/日を8～12週間内服<sup>3)</sup>。

4. TDM

TDMは行われていないが，末梢血白血球・血小板数は骨髄抑制の指標として重要である。使用開始直後は1～2週間間隔で，投

表5 シクロホスファミド (CPM)

[保険適用疾患]

- (1) 多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫, 乳癌, 急性白血病, 真性多血症, 肺癌, 神経腫瘍等
- (2) 慢性リンパ性白血病, 慢性骨髄性白血病, 咽頭癌, 胃癌, 膵癌, 肝癌等

[保険での用法・用量 (成人)]

- (1) 多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫, 乳癌, 急性白血病, 真性多血症, 肺癌, 神経腫瘍等  
単独: 1日100~200mg (適宜増減)
- (2) 慢性リンパ性白血病, 慢性骨髄性白血病, 咽頭癌, 胃癌, 膵癌, 肝癌等他の抗腫瘍剤との併用:  
単独で使用する場合に準じ, 適宜減量

[慎重投与]

- (1) 感染症 (特に水痘) を合併している患者
- (2) 肝障害, 腎機能障害, 骨髄抑制のある患者

[併用禁忌] ペントスタチン

[併用で注意すべき薬剤]

■骨髄抑制等の副作用が増強する可能性  
抗悪性腫瘍剤, アロプリノール, 放射線照射

■本剤の作用が増強する可能性  
フェノバルビタール

■本剤の作用が減弱する可能性  
副腎皮質ホルモン

クロラムフェニコール

[代表的な副作用]

- (1) 骨髄抑制
- (2) 出血性膀胱炎, 排尿障害
- (3) 脱毛
- (4) 悪心, 嘔吐, 食欲不振, 腹痛, 下痢
- (5) 無精子症, 卵巣機能不全, 無月経

与開始1ヵ月以後は3~4週間隔で末梢白血球数と分画, 血小板数を検査する。なお, 主にCYP2B6で代謝される。

5. 使用上の注意

- (1) 小児や生殖可能な年齢の患者では, 性腺への影響を考慮する。
- (2) 長期投与した患者で二次性悪性腫瘍の発生報告があるため, 投与終了後も長期間経過を観察する。

6. 患者・家族への説明

小児では特に性腺抑制作用について十分説明を行い, 理解を得たうえで投与する。内服では出血性膀胱炎のリスクは比較的少ない反

面, 消化器症状の頻度は比較的多いことから, NSで使用する場合は, 朝よりも夕に内服させる施設が多い。

文 献

- 1) 日本医薬品集DB 2007年7月版: 株式会社じほう, 東京, 2007
- 2) Appel GB et al: Use of mycophenolate mofetil in autoimmune and renal diseases. Transplantation 80 (2 Suppl): S 265~271, 2005
- 3) 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」: 小児特発性ネフローゼ症候群薬物ガイドライン1.0版, 日児誌 109: 1066~1075, 2005

## 報告

## 本邦における小児腎移植の現況と長期成績

日本移植学会, 日本小児腎移植臨床統計小委員会

宍戸清一郎<sup>1</sup>, 相川 厚<sup>2</sup>, 大島伸一<sup>3</sup>, 高橋公太<sup>4</sup>, 長谷川 昭<sup>2,5</sup>, 服部元史<sup>6</sup>, 吉村了勇<sup>7</sup><sup>1</sup>東京都立清瀬小児病院泌尿器科, <sup>2</sup>東邦大学医学部腎臓学教室, <sup>3</sup>国立長寿医療センター,  
<sup>4</sup>新潟大学大学院腎臓泌尿器科病態学分野, <sup>5</sup>伏見クリニック, <sup>6</sup>東京女子医科大学腎臓小児科,  
<sup>7</sup>京都府立医科大学移植・再生制御外科学

## Long-term outcome of pediatric kidney transplantation in japan.

Japanese Society for Transplantation, Japanese Pediatric Kidney Transplant Study Group  
Seiichirou Shishido<sup>1</sup>, Atushi Aikawa<sup>2</sup>, Shinichi Ohshima<sup>3</sup>, Kota Takahashi<sup>4</sup>, Akira Hasegawa<sup>2,5</sup>,  
Motoshi Hattori<sup>6</sup>, Norio Yoshimura<sup>7</sup><sup>1</sup>Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital, <sup>2</sup>Toho University, <sup>3</sup>National Center for Geriatrics and Gerontology,  
<sup>4</sup>Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science, <sup>5</sup>Fushimi Clinic, <sup>6</sup>Tokyo Women's Medical University,  
<sup>7</sup>Kyoto Prefectural University of Medicine

## [Summary]

The Japanese Pediatric Kidney Transplantation Study was initiated for the purpose of collecting comprehensive data from children undergoing kidney transplantation. According to the database of Japanese Transplant Society, a total of 2,031 kidney transplantations have been performed in children and adolescents in Japan between 1964 and 2004. In our study, data from 1,751 pediatric patients who received kidney transplants between 1964 and 2001 were analyzed for long-term patient and graft outcomes. The transplantation era was divided into 3 groups to test their impact on graft outcome: group I, 1964-1985 (n=440); group II, 1986-1995 (n=846); group III, 1996-2001 (n=413). Sex distribution was 1,031 male and 719 female patients. Due to severe shortage of suitable allografts in Japan, 91% of recipients received a transplant from a living donor. Moreover, 88 children underwent ABO blood type-incompatible kidney transplantation. The 5-, 10-, 15-year Kaplan-Meier estimates of patient/graft survival were 82/63%, 77/48%, and 73/37% in group I and 96/78%, 92/66%, and 91/57% in group II. Moreover, 5 and -9 year patient/graft survival in group III was significantly better than in prior periods (99/90% and 99/80%, respectively; p<0.001).

**Keywords:** pediatric, kidney transplantation

## I. はじめに

本邦における小児の保存期腎不全や透析治療の現状に関しては、日本小児腎臓病学会や小児PD研究会により継続的な全国調査が行われている。一方、腎移植に関しては、日本移植学会が行っている腎移植臨床登録集計のデータ解析が、太田医学研究所の太田和夫先生を中心として毎年更新され、「日本移植学会雑誌」に報告されているが、小児の腎移植に関するまとまった集計・報告は1990年以降行われていなかった。この問題に対し、2005年に日本移植学会の下部組織とし

て小児腎移植臨床統計小委員会が設けられ、小児における腎移植の臨床統計データの解析が開始された。今回は、これらのデータをもとに本邦における小児腎移植の現状について報告する。

## II. 対象と方法

日本臨床腎移植学会、日本移植学会を中心に集計が行われている腎移植臨床登録集計データより、小児のデータを抽出し、本邦における小児腎移植の現状と長期成績について検討した。「小児」の定義としては、  
①現在 North American Pediatric Renal Trials and Col-

laborative Studys (NAPRTCS) では慢性腎不全・腎移植データの集計・解析上、21歳未満を「小児」として定義しており、欧米の多くの論文では同様に「思春期」を含めた年齢帯の患者を小児として扱っていること、②これまでの腎移植臨床登録集計報告における年齢区分が「0～9歳、10～19歳」として、10歳刻みで解析されてきたことなどから、今後の海外データとの比較・整合を考慮し、今回の解析では、「移植時年齢20歳未満の患者」を移植分野における「小児」と定義した。

解析項目としては、①レシピエントの背景（総症例数、性差、原病、移植時年齢分布など）、②ドナー背景（生体腎、献腎、年齢、ABO血液型適合・不適合など）を検討した。さらに、1986年より2001年までに登録された患者を対象として、長期成績（生存率、生着率）および移植腎の廃絶理由、死亡理由について検討した。長期成績の検討に当たり、移植時期によって免疫抑制療法は大きく異なっているため、シクロスポリン（CsA）が導入された1986年前後と、タクロリムス（TAC）やCsAのマイクロエマルジョン製剤（CsA-ME：ネオオーラル<sup>®</sup>）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）といった新規免疫抑制剤の使用が開始された1996年以降の3群で移植後生存率、移植腎生着率を比較検討した。移植時年齢のグループとしては、5歳以下、6～12歳、13～19歳の3群で比較検討した。

### III. 統計解析

患者生存率、移植腎生着率の計算にはKaplan-Meier法を用いた。また、2群間の比較には、ロングラク法を用いた。

### IV. 結果

#### 1. 本邦における小児腎移植の現況

1964年から2004年に行なわれた20歳未満の腎移植数は2,031例であった。男児1,196例（58.9%）、女児834例（41.1%）、未記入1例で、生体腎移植は1,839例（90.5%）、献腎移植192例（9.4%）である。年齢的にはやはり年長児が多く、15歳未満の患者は1,124例（55.3%）であった（図1）。小児に対する腎移植数は漸増しており、この数年は年間90例前後の小児腎移植が行われている（図2）。

#### 2. 小児腎移植の移植成績

1986年より2001年までに登録された患者1,751例

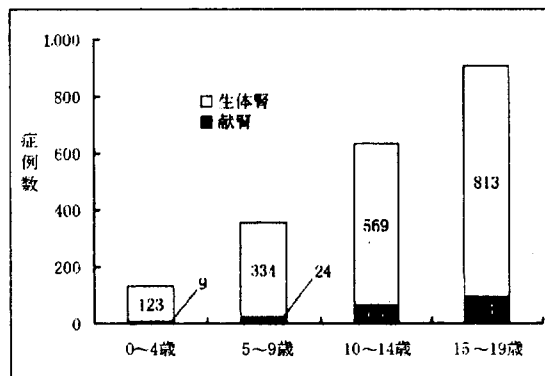


図1 小児腎移植患者の年齢分布

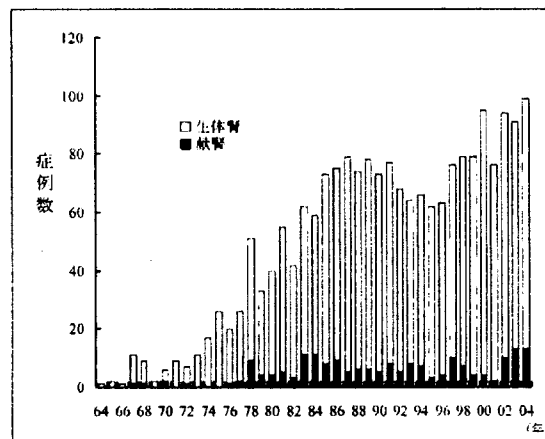


図2 小児腎移植患者数の年次推移

を対象として、長期成績（生存率、生着率）を検討した。男児1,031例（58.9%）、女児719例（41.1%）、未記入1例で、生体腎移植1,594例（91.0%）、献腎移植157例（9.0%）であった。

表1に示されるように、原病としては、低・異形成腎が164例（9.4%）で最も多かった。ただし、日本小児腎臓病学会の調査によれば、小児末期腎不全の原因疾患として先天的形成不全腎（低・異定型腎）が占める割合は37%であったと報告されており、かなりの差違を認める。記載された原病のうち363例（20.7%）が不明とされており、これがひとつの原因かもしれない。後天性の原因としては、糸球体腎炎が829例（47.3%）と多数を占め、この中では、巣状糸球体硬化症が129例（7.4%）と最も多かった。

移植時年齢の分布としては、5歳以下136例（7.8%）、6～12歳491例（28.0%）、13～19歳872例（49.8%）、不明252例（14.4%）であり、やはり年長

児が半数を占めている。

生体腎移植、献腎移植におけるドナー年齢は、それぞれ  $42.8 \pm 8.1$  歳 (9~80 歳),  $35.5 \pm 20.3$  歳 (0~76 歳) で差はなかった。1,693 回 (96.7%) が 1 次移植であり, 2 次移植, 3 次移植は, それぞれ 53 例 (3.0%), 5 例 (0.3%) であった。レシピエントとドナー間の血

液型不一致は 439 例 (25.1%) に認められ, 88 例 (5.0%) が ABO 血液型不適合であった。1985 年以前 (I 期), 1986~1995 年 (II 期), 1996~2001 年 (III 期) の年代別患者数は, それぞれ 440 (25%), 846 (48%), 413 (24%) であった (52 例未記入)。

1) 患者生存率

I 次腎移植患者における年代別患者生存率を図 3 に示す。I 期と II 期における 1 年, 5 年, 10 年, 15 年生存率を比較すると, I 期の 89%, 82%, 76%, 72% に対し, II 期では 97%, 96%, 92%, 91% と有意に改善を認める。また, III 期における 1 年, 5 年, 9 年生存率は, 99%, 98%, 97% とさらに改善している (図 3)。ドナー別に検討すると, 生体腎移植では, 1 年, 5 年, 10 年, 15 年生存率はそれぞれ, I 期 (N=403), 90%, 82%, 77%, 73% に対し, II 期 (N=597) では 99%, 96%, 92%, 91% と同様な変化を認めた。III 期

表 1 小児腎移植患者の原疾患

<b>糸球体腎炎</b>	<b>829</b>
微小変化型	3
IgA 腎症	37
メサンギウム増殖性腎炎	12
膜性腎炎	3
膜性増殖性腎炎	17
巣状糸球体硬化症	124
半月体形成性腎炎	3
硬化性腎炎	10
腎生検未施行・その他	620
<b>間質性腎炎</b>	<b>9</b>
感染性	1
薬剤性	1
その他	7
<b>全身性疾患</b>	<b>4</b>
糖尿病性腎症 (IDDM)	2
その他	2
<b>血管性腎症</b>	<b>39</b>
SLE	4
結節性多発動脈炎	1
紫斑病性腎炎	13
溶血性尿毒症性症候群	13
その他	8
<b>遺伝性・先天性疾患</b>	<b>111</b>
多発性のう胞腎	17
ネフロンろう	26
アルポート症候群	26
オキサローシス	1
その他	41
<b>高血圧</b>	<b>31</b>
腎硬化症	1
その他	30
<b>腎・尿路疾患</b>	<b>295</b>
低形成腎	164
逆流性腎症	50
閉塞性尿路障害	11
尿路結石症	1
腎・尿路悪性腫瘍	7
その他	62
<b>その他</b>	<b>70</b>
<b>不明</b>	<b>363</b>

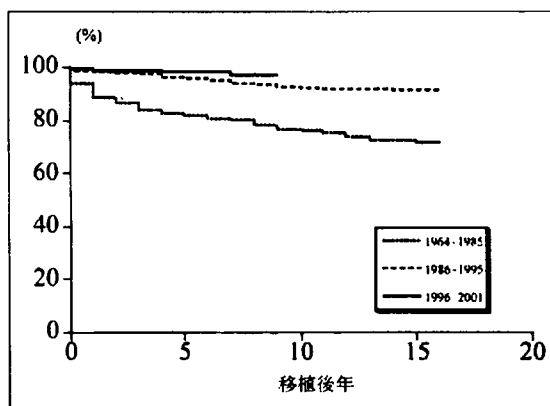


図 3 1 次腎移植患者における年代別患者生存率

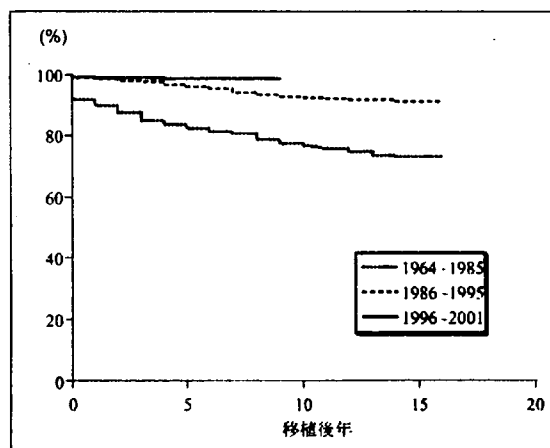


図 4 小児腎移植後の年代別生存率 (生体腎)

(N=387) に関しても、1年、5年、9年生存率はそれぞれ、99%、99%、99%であった(図4)。一方、献腎移植では、Ⅰ期(N=37)の1年、5年、10年、15年生存率はそれぞれ、78%、75%、69%、60%と不良

であったが、Ⅱ期(N=49)では96%、94%、92%、92%と有意な改善を認めている。Ⅲ期(N=26)に関しても、1年、5年生存率はともに96%と良好であった(図5)。移植時年齢帯別に生存率を検討すると、い

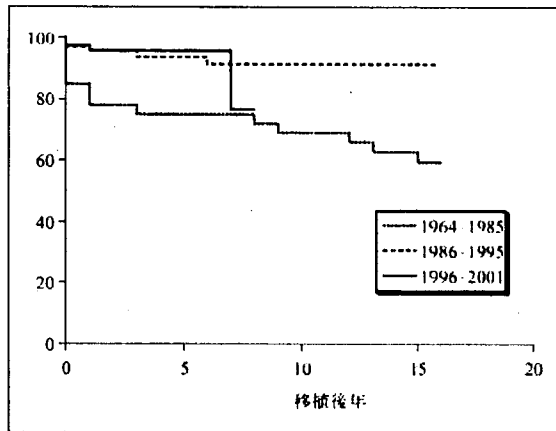


図5 小児腎移植後の年代別生存率(献腎)

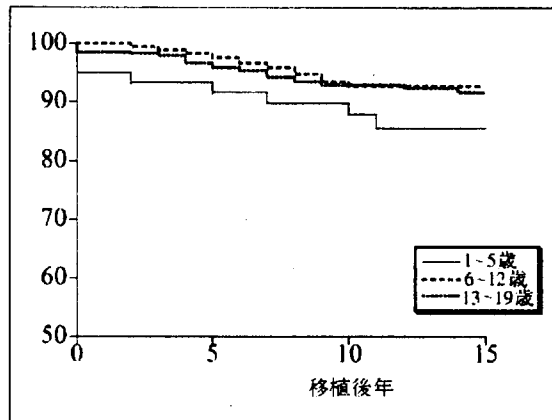


図7 年齢別生存率(生体腎:1986~1995年)

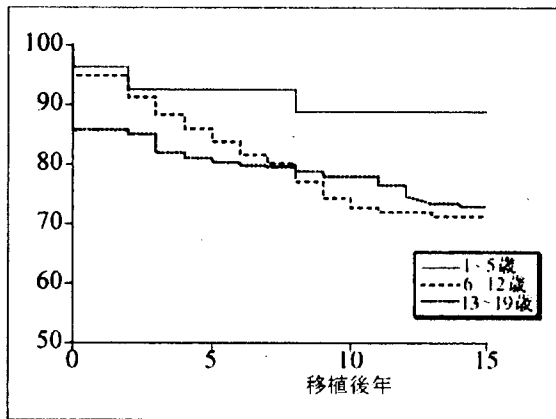


図6 年齢別生存率(生体腎:1965~1985年)

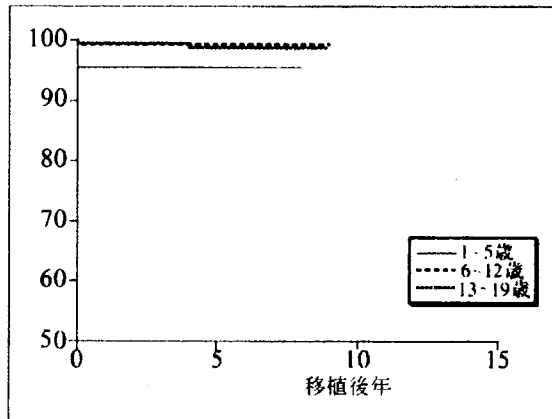


図8 年齢別生存率(生体腎:1996~2001年)

表2 小児腎移植患者の死亡理由

	1964~1985		1986~1995		1996~2001		合計
心疾患	7	15.9%	6	16.7%	3	42.9%	16
感染症	4	9.1%	7	19.4%	2	28.6%	13
悪性新生物	6	13.6%	4	11.1%	0	0.0%	10
脳血管障害	5	11.4%	4	11.1%	0	0.0%	9
消化器疾患	5	11.4%	0	0.0%	0	0.0%	5
呼吸器疾患	1	2.3%	4	11.1%	0	0.0%	5
腎・泌尿器疾患	1	2.3%	1	2.8%	0	0.0%	2
事故	0	0.0%	2	5.6%	0	0.0%	2
その他	15	34.1%	8	22.2%	2	28.6%	25
合計	44		36		7		87

S-14

※「死亡」199例のうち、死亡理由の記載があるものは87例

れの年齢帯でも年代とともに改善を認める。ただし、5歳以下の小児では、現在なお1年生存率は95.4%と他の年齢対比低くなっており、低年齢小児における術後管理の難しさをうかがわせる(図6, 7, 8)。

レシピエントの死亡理由としては、死亡199例中記載のあるものは87例(44%)であったが、心疾患、感染症、悪性新生物の占める割合が高かった(表2)。

2) 移植腎生着率

1次腎移植患者における年代別移植腎生着率を図9に示す。I期とII期における1年, 5年, 10年, 15年生着率を比較すると、I期, 82%, 63%, 48%, 37%に対し、II期では92%, 78%, 66%, 55%と、やはり有意な改善を認める。III期における1年, 5年, 9年移植腎生着率は、95%, 90%, 80%とさらに改善している。ドナー別に検討すると、生体腎移植における1年, 5年, 10年, 15年生着率はI期, 83%, 64%, 49%,

38%に対し、II期では93%, 80%, 68%, 57%と同様に有意な改善を認める。III期に関しても、1年, 5年, 9年生着率はそれぞれ、96%, 90%, 82%であった(図10)。一方、献腎移植における1年, 5年, 10年, 15年生着率はそれぞれ、I期の65%, 51%, 37%, 31%に対し、II期でも75%, 58%, 38%, 26%と明らかな改善は認められなかった。III期に関しては、1年, 5年生着率はそれぞれ88%, 79%と有意に改善を認めている(図11)。

移植時年齢別に移植腎生着率を検討すると、生体腎・献腎ともに、いずれの年齢帯でも年代とともに改善を認める。しかし最近では、移植時年齢5歳以下の症例における長期予後は、他の年齢帯に比べ優れていた(図12, 13, 14)。

各年齢帯における献腎移植の移植腎生着率を図15に示す。5歳以下のレシピエントにおける献腎移植

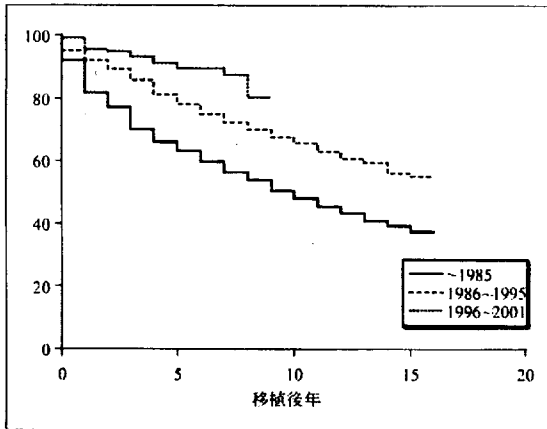


図9 1次腎移植患者における年代別移植腎生着率

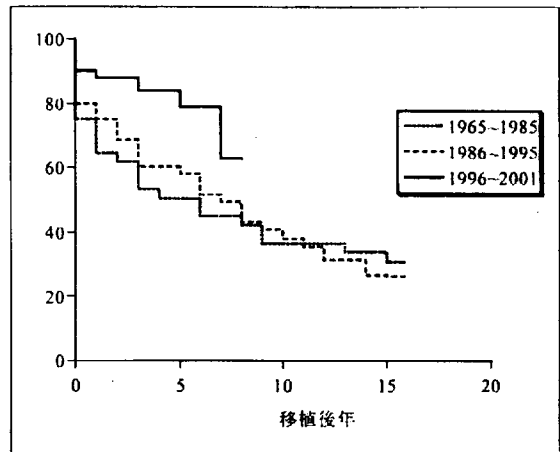


図11 小児腎移植後の年代別移植腎生着率(献腎)

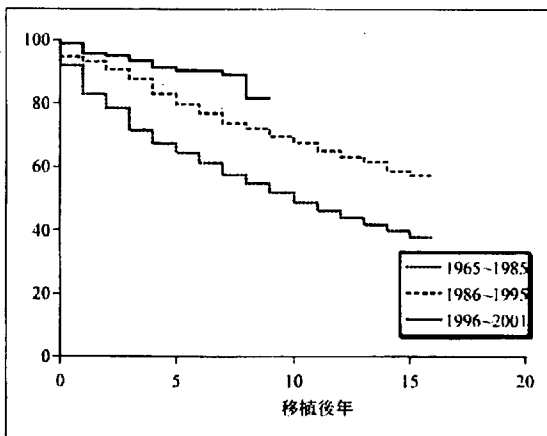


図10 小児腎移植後の年代別移植腎生着率(生体腎)

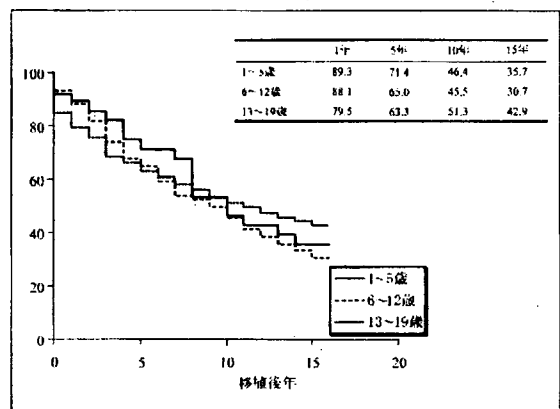


図12 年代別年齢別移植腎生着率(献腎)

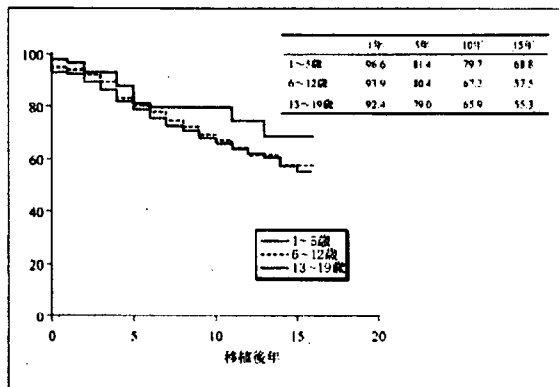


図13 年齢別移植腎生着率 (生体腎：1965-1985年)

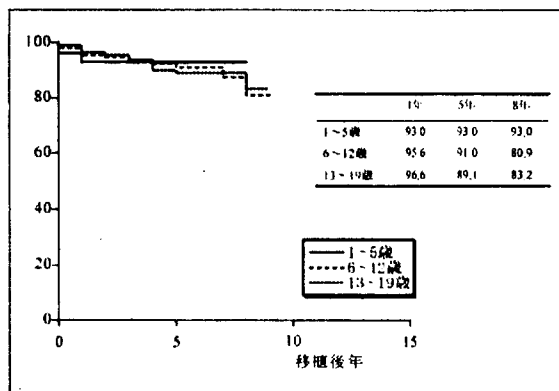


図14 年齢別移植腎生着率 (生体腎：1986-1995年)

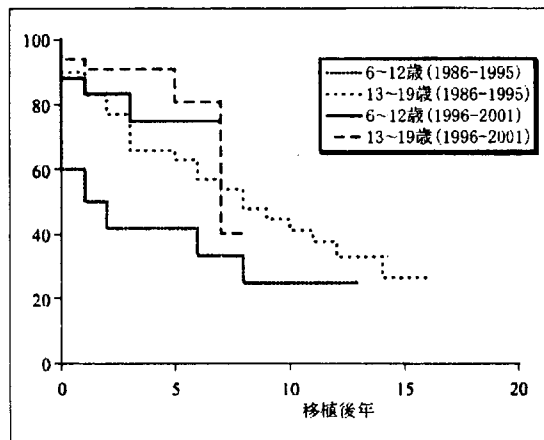


図15 年齢別移植腎生着率 (生体腎：1996-2001年)

よび10年生着率は、44%、15%、および56%、44%であった。Ⅱ期における6~12歳群(N=12)、13~19歳群(N=35)の5年および10年生着率は、42%、25%、および63%、41%であり、依然低年齢群でやや不良であったが、Ⅲ期では両年齢群における5年生着率は75%(N=13)、81%(N=11)と有意に改善している。

移植腎の廃絶理由としては、廃絶例520例中記載のあるものは417例(80%)であったが、全体としては慢性拒絶反応によるものが271(65%)と多かった(表3)。

### V. おわりに

小児腎移植データ集計としては、米国・カナダを中心とするNAPRTCSが最も有名であり、1987年発足以来、現在までに8,990例の患者に9,837回の腎移植

は、Ⅰ期では2例報告されているが、いずれも1年生着したものはなかった。Ⅱ期には1例、Ⅲ期には2例の報告があり、いずれも生着中である。Ⅰ期における6~12歳群(N=8)、13~19歳群(N=27)の5年お

表3 小児腎移植後の移植腎廃絶理由

	1964~1985		1986~1995		1996~2001		合計
急性拒絶反応	16	8.9%	15	7.4%	6	17.1%	37
慢性拒絶反応	123	68.7%	138	68.0%	10	28.6%	271
拒絶反応に感染症、多臓器不全などが合併	4	2.2%	6	3.0%	1	2.9%	11
Primary nonfunction	3	1.7%	5	2.5%	1	2.9%	9
原疾患の再発によるもの	5	2.8%	19	9.4%	5	14.3%	29
医学的理由による免疫抑制剤の中止	0	0.0%	1	0.5%	2	5.7%	3
患者自身による免疫抑制剤の中止	5	2.8%	7	3.4%	3	8.6%	15
技術的問題	0	0.0%	1	0.5%	0	0.0%	1
薬剤性腎障害	0	0.0%	0	0.0%	2	5.7%	2
その他	23	12.8%	11	5.4%	5	14.3%	39
合計	179		203		35		417



が報告されている。年間約 600 例の新規移植患者が登録され、現在では、腎移植のみならず小児の維持透析患者、保存期腎不全患者のデータも加え、小児腎不全患者の治療に対し多くの情報を供給している。前述のごとく、本邦では小児腎移植に関するまとまった集計はしばらく行われていなかったが、今回の集計を契機に、定期的なデータの更新、さらには成長や原病再発のように小児に特有なテーマについても解析を進める予定である。

なお、本集計を進める上で多くのご助言・ご協力をいただきました、日本臨床腎移植学会・日本移植学会、腎移植臨床登録委員会委員長、太田医学研究所、太田和夫先生に深甚なる謝意を表します。また、本集計にご協力をいただいております NPO 法人日本臨床研究支援ユニットの大橋靖雄理事長（東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻生物統計学/疫学・予防保険学教授）、およびデータの解析にご尽力をいただいた中 牧子氏に深く感謝いたします。

## 長期の免疫抑制により可能になった高抗体価血液型不適合生体腎移植

Long-term immunosuppression allows ABO incompatible high-titer kidney transplantation : A case report

堀田記世彦\* 森田 研\* 下田 直彦\* 岩見 大基\* 野々村克也\*  
Kiyohiko Hotta Ken Morita Naohiko Shimoda Daiki Iwami Katsuya Nonomura

**Key words :** ABO不適合, 腎移植, 高抗体価, rituximab, mycophenolate mofetil  
ABO-incompatibility, kidney transplantation, high-titer, rituximab, mycophenolate mofetil

高抗体価の血液型不適合症例では, 移植後の急性抗体関連型拒絶を発症する危険性が高くなり, 術前の抗体除去に苦慮する場合がある. 今回抗体除去不十分で腎移植を中止し, その後長期間の免疫抑制剤投与により腎移植が可能となった症例を報告する. 症例は59歳女性. 常染色体優性多発性嚢胞腎による腎機能障害にて, 透析を経ずに腎移植を予定した. ドナーは57才妹でA型からO型の血液型不適合(術前抗A抗体価はIgG256倍, IgM16倍)であった. 2週間前と前日にrituximab 50mg/mm<sup>2</sup>を投与し, 2週間前よりtacrolimus (TAC) 6mg, mycophenolate mofetil (MMF) 500mg, methylprednisolone (MPZ) 8mgを投与, 血漿交換を術前3回施行したが, 手術当日の抗A抗体価がIgG32倍, IgM4倍であったため腎移植を中止した. その後抗体産生能の抑制を期待しMMF500mg, MPZ8mgを5ヶ月間投与した. 改めてrituximabを投与し, 血漿交換を4回施行したところ術当日の抗A抗体価がIgG8倍, IgM1倍まで低下したため, 腎移植を施行した. 術後の経過は順調で術28日目にS-Cr0.8mg/dlで退院した. 現在術後10ヶ月であるが拒絶反応や感染症の発症はなく, 腎機能はS-Cr0.9mg/dlと良好に経過している.

(腎移植・血管外科, 19:72-76, 2007)

Pre-transplant removal of anti-donor antibody is sometimes insufficient in high-titer ABO-incompatible kidney transplantation (KTx). We developed a new preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusion and long-term immunosuppression with mycophenolate mofetil (MMF) and methylprednisolone (MPZ) in order to inhibit antibody production.

The patient was 59-year-old woman (blood type O) suffering from end-stage renal disease due to autosomal-dominant polycystic kidney disease. Her live donor was her younger sister (blood type A). The recipient's preoperative anti-A antibody titer was 256 times. She underwent two sessions of double filtration plasmapheresis (DFPP), one session of plasma exchange (PEX) and rituximab (50mg/m<sup>2</sup>) infusion before the KTx. However, her anti-A antibody titer did not decline to target level (less than 16 times) so we canceled the KTx. MMF (500mg/day) and MPZ (8mg/day) had been orally administered for an additional five months in order to prevent the production of anti-A antibody. Then the patient underwent 3 more sessions of DFPP and one session of PEX as well as rituximab (50mg/m<sup>2</sup>) infusion. Preoperative titer of anti-A antibody was successfully decreased to 8 times and KTx was performed. Allograft function was excellent with no episode of rejection and infection at 10 months after KTx.

(Renal Transplant.・Vasc. Surg., 19:72-76, 2007)

\*北海道大学医学研究科腎泌尿器外科 Department of Renal and Genitourinary Surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine

はじめに

ABO血液型不適合腎移植では移植早期に発症する急性抗体関連型拒絶反応 (antigen mediated rejection: AMR) による移植腎機能喪失の危険性があり適合移植に比べハイリスクと考えられてきたが、血漿交換を中心とした術前の抗体除去法の確立により、現在では適合移植と遜色ない成績となりつつある<sup>1,2)</sup>。ただし、術前の抗赤血球抗体価が高い場合には、血漿交換等の抗体除去にも関わらず術直前までに抗体価を十分に下げる事が出来ず、移植後早期の急性AMR発症を懸念して腎移植を断念する症例を稀に経験する。今回、この様なhigh-responderの症例に対し一定期間の脱感作療法を行い、腎移植を安全に施行できた症例を報告する。

症例

60歳女性

原疾患：常染色体優性多発性嚢胞腎：autosomal-

mal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD)

現病歴：44才時にADPKDと診断され、56才時にS-Cr4.3mg/dlとなり腎機能障害が進行したため保存的治療を行った。しかし、腎機能は徐々に悪化しS-Cr6.5mg/dl, CCr11ml/minの時点で透析を経ずに生体腎移植を予定した。

既往歴：高血圧、脳動脈瘤クリッピング

Donor：57歳 妹

血液型：A型Rh (+) → O型Rh (+) 不適合

抗A抗体価：IgM16倍, IgG256倍

補体依存性細胞障害性リンパ球交差試験：陰性

Flow T cell crossmatch：陰性

HLA：1 antigen mismatch

経過：2週間前と前日にrituximab82.5mg (50 mg/mm<sup>2</sup>)を投与し、2週間前よりtacrolimus (TAC) 6 mg, mycophenolate mofetil (MMF) 500mg, methylprednisolone (MPZ) 8 mgを連日投与した。さらに、3日前より二重膜濾過血漿交換 (DFPP) を2回 (置換量1500ml)、全血漿交換 (PEX) を1回 (置換量4600ml) 施行したが、手術当日の抗

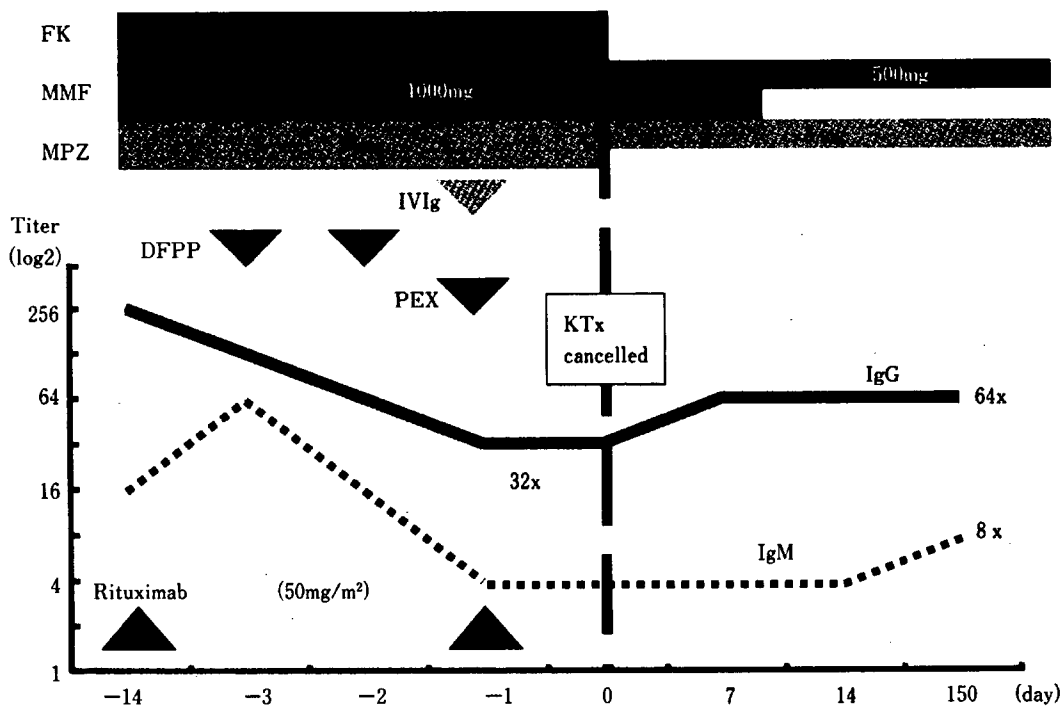


Fig. 1 Preoperative clinical course.

Anti-A antibody titer did not decline to target level (less than 16 times) so we canceled the KTx. MMF and MPZ had been orally administered for an additional five months.

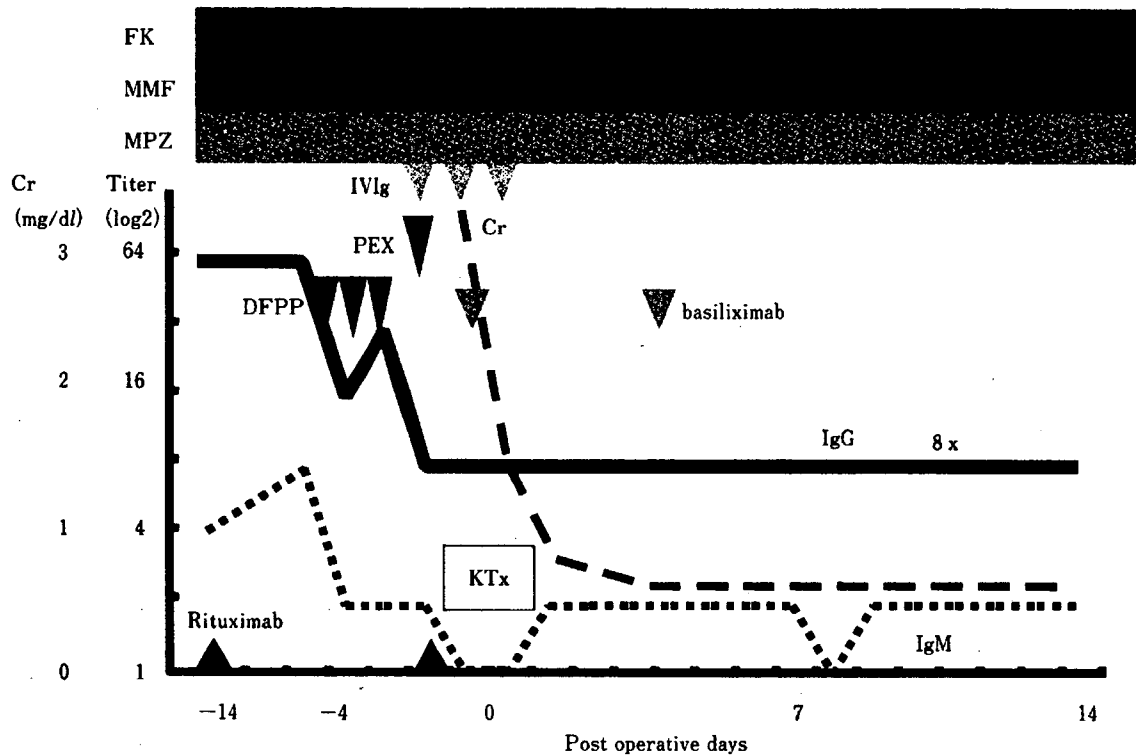


Fig. 2 Perioperative clinical course.

Pre-operative titer of anti-A antibody was decreased to 8 times and KTx was performed. Allograft function is excellent with no episode of rejection and infection.

TAC : tacrolimus, MMF : mycophenolate mofetil, MPZ : methylprednisolone, DFPPP : double filtration plasmapheresis, PEX : plasma exchange

A抗体価がIgG32倍、IgM 4倍であったため腎移植を中止した。そこで抗体産生の抑制を期待しMMF500mg、MPZ 8mgを5ヶ月間投与した。rituximab投与前のCD19陽性細胞は5.2%であったが、この5ヶ月間は1%以下に低下したままであった。抗A抗体価もIgG64倍、IgM16倍から上昇せず経過したために再度腎移植を試みた (Fig. 1)。

前回と同様にrituximabを投与し、DFPPPを3回、PEXを1回施行した。術当日の抗A抗体価はIgG 8倍、IgM 1倍まで低下させる事ができたため腎移植を施行した (温阻血時間3分40秒 総阻血時間97分)。術後の免疫抑制剤はTAC、MMF、MPZ、basiliximabの4剤を使用し低用量ガンマグロブリン療法を併用した。術後経過は順調で拒絶反応、感染症の発症は認めず、術後28日目にS-Cr0.8mg/dl、CCr72.6ml/minで退院した。術後10ヶ月であるが大きな合併症はなく、腎機能はS-Cr0.9mg/dlと良好に経過している (Fig. 2)。

### 考察

ABO血液型不適合腎移植は1985年にAlexandreによって報告されて以来、ドナー不足の我が国を中心に広く普及した<sup>3)</sup>。血漿交換による抗体除去法の確立や免疫抑制剤の発達により適合移植と同等の生着率が得られている<sup>1,2)</sup>。術前の抗体価を十分に除去することが急性AMRを予防し、生着を図るために重要とされており、術直前の抗体価を16倍もしくは8倍以下にして移植を行っている施設が多い<sup>4-7)</sup>。当施設では術直前の抗赤血球抗体が8倍以下の場合に移植を施行し、16倍以上の場合は延期する方針としている。

しかし、血漿交換や免疫抑制剤投与の脱感作療法にも関わらず抗体価を十分に下げることが出来ないhigh-responder症例を稀に経験する。当施設でもrituximab導入後6例の血液型不適合症例のうち、術前抗体価IgG256倍 (当症例) と512倍の2