

総説

腎移植領域におけるアフェレシス

原田 浩^{*1}・堀田 記世彦^{*1}・三浦 正義^{*2}^{*1} 市立札幌病院腎臓移植外科, ^{*2} 札幌北楡病院腎臓移植外科

Critical Role of Therapeutic Apheresis in Kidney Transplantation

Hiroshi Harada^{*1}, Kiyohiko Hotta^{*1} and Masayoshi Miura^{*2}^{*1} Department of Kidney Transplant Surgery, Sapporo City General Hospital, ^{*2} Department of Renal Transplantation, Sapporo Hokuyu Hospital

Summary The shortage of deceased organ donors results in increasing indication of kidney transplantation. The effort to understand the profound mechanism of preexisting antibodies has overcome ABO incompatibility and anti-donor specific antibodies such as the anti-HLA antibody by virtue of the development of immunosuppressants with well-designed therapeutic apheresis (TA). On the other hand, focal segmental glomerulosclerosis, which redevelops even just after transplant, often exhibits severe leakage of urinary protein. TA can decrease the amount of protein leakage and sometimes induce complete remission together with anti-inflammatory agents, including cyclosporine, mycophenolate mofetil and rituximab. Herein, we discuss the role and the practical management of TA in successfully reducing preexisting antibodies and ill-defined but possible permeability factors, which are believed to be important in the development of FSGS.

Key words: kidney transplantation, therapeutic plasma exchange, ABO-incompatible, anti-donor specific antibody, focal segmental glomerulosclerosis

1. はじめに一腎移植とアフェレシス

本邦における腎移植実施数は透析患者数には到底及ばないものの微増を続けている。それに貢献しているのは、生体腎の増加にほかならない。しかも高齢者、なかでも夫婦間の提供が増加している。さらに適合移植と成績は同等とされている血液型不適合間の提供の増加も著しい^{1,2)}。また、抗ドナー抗体陽性例では、長期的な生着に関してはまだまだ検討する必要があるものの、周術期の重症の抗体関連拒絶反応の制御は可能となってきている³⁾。これには新規の免疫抑制剤を含む脱感作プロトコールが必要であるが、アフェレシスによる抗血液型抗体や、抗ドナー抗体の主体とされる抗HLA抗体の除去が欠かせない。さらに、移植腎には原疾患の再発が発症する場合があります。IgA腎症や巣状糸球体硬化症(FSGS)はその代表である。中でもFSGSは発症した場合、しばしば重篤となり、ネフローゼ症候群を呈する場合も多い。その発症要因としての循環因子(circulating factors:CFs)の除去が有効とされる⁴⁾。昨年米国アフェレシス学会(ASFA)のガイドラインが発表されているが⁵⁾、腎

移植に関わる治療的血漿交換(TPE)の適応は上記の三疾患をあげている。これらにつき、その疾患と腎移植の背景、アフェレシスの意義、現在の治療方針、アフェレシスの実際につき、本邦での状況、さらには当科での知見も加えて紹介する。

2. ABO不適合腎移植

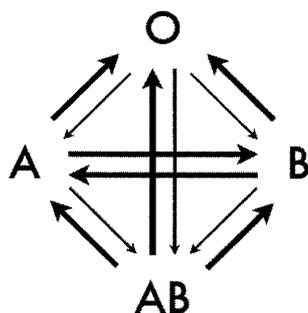
2.1 ABO血液型と腎移植の背景

腎移植は一卵性双胎間の場合を除き、同種腎移植であり、同種免疫応答を可及的に抑え、拒絶反応を予防するために、従来、ドナーとの可能な限りの抗ヒト白血球抗原(HLA)と、血液型の一致が条件とされてきた。献腎移植ではHLAよりも待機期間が偏重されているが、血液型は一致が原則である。しかし、特に献腎ドナー不足が続く本邦においては、ABO血液型不適合ドナーからの生体腎提供は30%を越え、その成績は適合移植と同等とされ、貴重なソースとなっている^{2,6)}。

2.2 アフェレシスの意義

ABO式血液型抗体は1900年にLendsteinerにて発見された糖鎖性物質である。O型ではA、B両抗原

の前駆物質である H 抗原を有し, A, B 型ではそれぞれの遺伝子により A, B 転移酵素の産生を行い A 型抗原決定基である GalNAc および B 型抗原決定基である Gal を H 抗原に付する⁷⁾. これに対し A 型は抗 B 抗体を有し, B 型では抗 A 抗体を有する. O 型は抗 A, 抗 B 型抗体両者を有し, AB 型では抗血液型抗体は有さない. なお, ABO 血液型物質は赤血球のみならず, 細血管内皮, 尿細管上皮, 集合管上皮にもみられるために⁷⁾, 輸血の組み合わせ同様, 臓器移植でも図 1 に示すとおり, 適合および不一致の場合は問題がないが, それ以外の不適合の組み合わせの場合には, 抗体関連拒絶反応が起こる. よって, 術前の抗体の産生の低下措置および抗体の除去が必要となる. 除去対象物質は抗血液型 A 型抗体および抗血液型 B 型抗体であり, IgG および IgM 分画成分である. なお, A, B 型とも重型が明らかにされており, 特に A 型には 90% の A 抗原, 10% の H 抗原を有する A1 重型, 20% の A 抗原, 80% の H 抗原を有する A2 重型が存在し, 白人では A2 が 20% 存在し, 低抗原性のために好まれるが, 日本人では 0.15% に過ぎない⁷⁾.



- 血液型不適合 (抗体除去が必要)
- そのまま移植が可能

図 1 ABO 血液型と可能な腎移植の組み合わせ

太い矢印の組み合わせの場合が ABO 血液型不適合腎移植となり, 脱感作療法を必要とする.

2.3 現在の治療方針

ABO 不適合腎移植では術前の抗体産生の低下および十分な除去が必要である. 各施設によってもレジメンは異なるが, 基本的には十分な免疫抑制剤に加え, アフェレシスの施行に尽きる⁸⁾. 当科の脱感作プロトコルの基本を図 2 に示したが, 2 週間前よりの免疫抑制剤 (ミコフェノール酸モフェティル; MMF, メチルプレドニゾロン; MPZ, タクロリムス徐放製剤; TACER) を服用し, アフェレシスは抗体価にもよるが, 術前 1~4 回行う. なお, 健康保険にて承認されているアフェレシス回数は術前 4 回, 術後 2 回までである. 従来は術当日に抗体産生のある脾臓の摘出を行っていたが, 現在ではこれに替わりリツキシマブ (RIT) を手術 6 日前に 100 mg 投与している^{9,10)}. RIT は B リンパ球表面に発現する抗 CD20 抗体であり, 形質細胞にはその発現はなく, 完全に代償となる

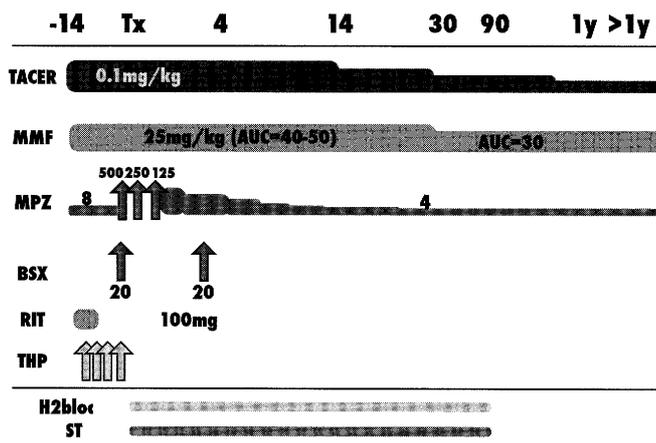


図 2 ABO 不適合腎移植の脱感作療法を含む腎移植免疫抑制プロトコル

免疫抑制剤は 2 週間前より開始し, リツキシマブを 6 日前に 100 mg 投与する. アフェレシスは術前 2~4 回行う. TACER: タクロリムス徐放製剤, MMF: ミコフェノール酸モフェティル, MPZ: メチルプレドニゾロン, BSX: パシリキシマブ, RIT: リツキシマブ, THP: 治療的アフェレシス, H2blo: H2 ブロッカー, ST: ST 合剤.

表 1 ABO 不適合移植における抗体除去療法の比較

	単純血漿交換 (PE)	二重濾過血漿交換 (DFPP)	血漿吸着 (PA)
抗体除去効率	高	高	中
置換液	FFP (循環血漿量の 1~1.5 倍)	Alb 希釈液 (11~12% 程度)	不要 (プライミングに Alb 希釈液が必要)
凝固因子低下	なし	低下	不変
アナフィラキシー	高率	ほとんどなし	低率
感染症リスク	あり	低率	低率
抗体除去選択性	低	中	高

文献 12) を改変し引用.

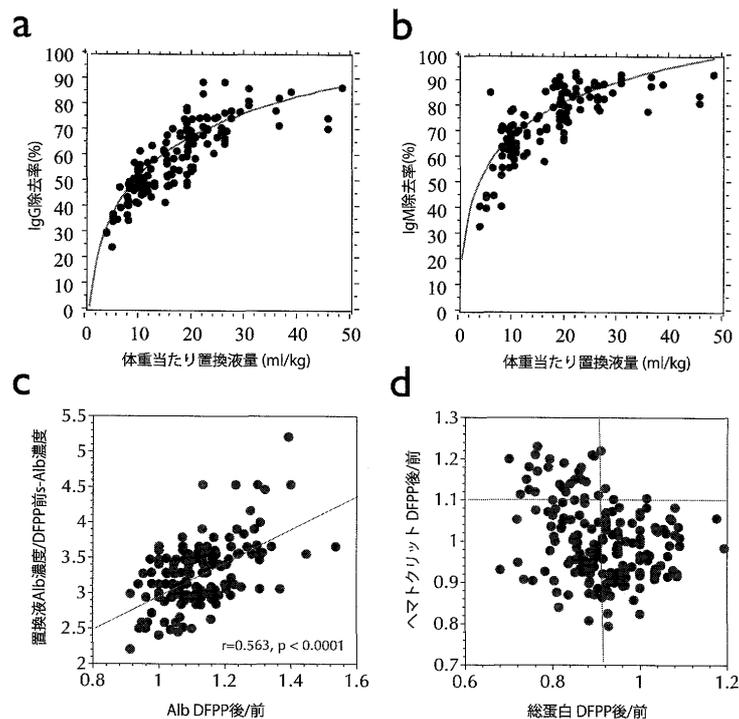


図3 二重濾過血漿交換 (DFPP) における各種パラメーターとの相関
 (a) (b) 体重当たり置換量と IgG および IgM の除去率の相関。置換量が 25 ml/kg を越えると除去率は頭打ちとなる。(c) DFPP 前後の血清アルブミン濃度の変化と置換液アルブミン濃度/DFPP 前血清アルブミン濃度比の相関。(d) DFPP 前後の血清総蛋白の変化とヘマトクリット値の変化の関係。安定した DFPP のため、総蛋白の変化を -10% 以内にとどめかつヘマトクリット値に代表される BV の変化を 10% 以内に留める必要がある (文献 17) より引用し改変。

ものではないが、ABO 不適合腎移植の場合には移植後 2 週間程度のクリティカルピリオドが存在し、この間の拒絶反応が凌げれば、その後はアコモデーション状態となることが言われており¹¹⁾、実際には十分な措置である。なお、低抗体価の症例に対してはアフエリシスを行わないレジメンも試みられている。

2.4 アフェリシスの実際

抗血液型抗体は赤血球凝集法を用いた生食法、間接クームス法にて行われることが多い。抗 A、抗 B 抗体を除去するアフエリシスとしては、1) 単純血漿交換 (PE)、あるいは 2) 二重濾過血漿交換 (DFPP)、さらに 3) 血漿吸着療法 (PA) があり表 1 には各々の特徴を記した^{5,12)}。術前には 16 倍以下の凝集素価とすることが一般的であるが当科では 8 倍以下となることを原則としている。また、術後に発症した抗体関連拒絶反応においてもステロイドパルス療法などの抗拒絶反応に加え、抗体の除去が有効であり、やはり血漿交換が行われる。特に術後早期は出血リスクの回避の観点から凝固因子の喪失のない FFP で置換する PE を用いることが多い。

2.4.1 単純血漿交換

膜型血漿分離器を用い、循環血漿量の 1 から 1.5 倍の置換を 30~50 ml/min の血流量で行う⁵⁾。置換液はヒト凍結血漿 (FFP) で行うことが一般的である。当然ながら当該除去抗体を有さない FFP が必要となる。かつ A、B 型相互の不適合の場合はドナーと同一の血液型ではレシピエント側で溶血が生じることになる。よってこれらの場合は AB 型の FFP を用いる。レシピエントが O 型の場合のみドナーと同一血液型血漿で構わないが、リスクマネージメントの観点から当院ではいかなる場合でも AB 型の FFP を用いている。しかし、AB 型血液製剤はその人口比から貴重であるがゆえ、再考が必要である (表 2)。なお、FFP にはクエン酸が大量に含まれ、血中のカルシウムとの結合の結果による低カルシウム血症が必発であり、テタニー症状を呈するため、予防として 20 単位当たりグルコン酸カルシウム 1 アンプル以上の投与が必要である¹³⁾。施行中もカルシウム値のモニターが必要であり、適宜投与を追加する。なお、血液透析と並列の施行を行えば、カルシウム補正が成されるため有用である。

表2 ABO 不適合移植における血漿交換時の置換凍結血漿の血液型

ドナー血液型	レシピエント血液型	不適合	置換する凍結血漿の血液型
A	B	A	AB
	O	A	A か AB
B	A	B	AB
	O	B	B か AB
AB	A	B	AB
	B	A	AB
	O	A/B	AB

また、FFP は同種献血製剤であり、アレルギー反応による蕁麻疹、悪寒などが生じることが多く、適宜、抗ヒスタミン剤、時にステロイド剤を必要とする。またウイルス感染症のリスクは念頭に置く必要がある¹⁴⁾。

2.4.2 二重濾過血漿交換

PE では上記の有害事象が避けられず、FFP も貴重であるために、25% アルブミン液を細胞外液組成補液製剤にて希釈した置換液を用いている。濃厚な場合にはやはり貴重な血液製剤の浪費につながり、逆に希薄な場合には膠質浸透圧が低下し、施行中の血管内脱水による血圧低下などの症状が出現する。一般には DFPP では7~10% 程度の希釈アルブミン置換液が推奨されているが、明確な基準はなく、実際はグロブリンのみならず相当量のアルブミンが喪失される。循環血漿量 (BV) の大きな減少は DFPP 中の低血圧や、倦怠感などを招くことが明らかで、この BV の減少を10% 以内とすることが、これらの有害事象を防ぐために必要であることは、君川らにより、明解に述べられている¹⁵⁾。彼らの想定する式によると、体重 50 kg、血清アルブミン濃度が 4.0 g/dl の患者が IgG の 70% を除去すると想定し、BV 減少を 10% 以内にするには 11.4 g/dl の希釈アルブミン液 700 ml を必要とする。やはり、安全な PE のためには 1~12.5% 前後のアルブミン濃度が望ましい¹⁶⁾。

われわれは自験例から DFPP 時の体重当たり置換量による IgG、IgM の除去率を求めた。さらに、ヘマトクリット変化で換算される BV 減少を 10% 以内に抑え、やはり総蛋白量の減少を 90% 以内に留めるための、アルブミン投与量算出式を導き出し、投与量を決定している (図 3)^{17,18)}。健康保険の範囲で認められる 25% アルブミン (50 ml) 本数は体重、除去率に関わらず制限があり、適応本数の拡大が急務である。なお、DFPP の変法である血漿冷却濾過法も、ABO 不適合移植に用いられている¹⁹⁾。

2.4.3 血漿吸着療法

上記の方法はいずれにせよ、血液製剤の使用は免れず、DFPP においては凝固因子の喪失も起こるために、より選択的な抗体の除去が望ましい。かつては、抗血液型 A 型、B 型抗体に対する選択的血漿成分吸着器である BiosynsorbTM が開発され、治験も行われたが、保険適応とはならなかった。しかし貴重な血漿製剤の使用を抑えるため、血漿製剤による感染症の伝播の抑制のためには、非常に理に叶った吸着膜であり、再度の臨床試験がなされており、保険収載が待ち遠しい。欠点としては、EOG 滅菌であるために、EOG アレルギーのある患者での使用は不可能であり、また ACE 阻害薬服用中の患者には禁忌であることが言われている¹⁶⁾。

3. 抗ドナー HLA 抗体陽性腎移植

3.1 抗ドナー HLA 抗体と腎移植の背景

同種片を移植することがほとんどであるヒト腎移植においてドナー特異的抗体 (DSA) が移植後問題となることがある。なお DSA の 90% は抗 HLA 抗体であるとされている³⁾。難治性の急性拒絶反応に関わり、慢性の拒絶反応は DSA による抗体関連拒絶反応であり、従来はその測定法に限界があったが²⁰⁾、現在では強度の弱い抗 HLA 抗体も測定することが可能となっており、この DSA の意義を理解し、正しい測定により腎移植の方針を決定しなければならない。

3.2 アフェレシスの意義

非自己の同種組織に暴露されなければ通常は存在しない DSA は過去の同種血輸血、臓器移植、妊娠などで感作されると産生される場合があり臓器移植では問題となる。なぜならば、通常の古典的拒絶反応である T 細胞性拒絶反応は、発症には数日を要すること、その攻撃の対象は多くは尿細管、間質であること、T 細胞の活性化を標的にした免疫抑制剤は予防薬、治療薬とも比較的数多くあることから拒絶反応が発症しても治療が可能な場合が多い²¹⁾。DSA はその強度、親和性にもよるが、移植直後から抗体関連拒絶反応を発症させ、その標的も血管内皮が主体となることが多く、血栓の形成から重篤な拒絶反応、ときには移植腎機能喪失となることもあるからである^{3,22)}。さらに、長期の抗体の存在は慢性抗体関連拒絶反応を引き起こす^{3,23)}。なお、抗ドナー抗体測定法はその感度の弱い順に、NIH-CDC クロスマッチ、AHG-CDC クロスマッチ、フローサイトメトリーによるリンパ球 (T 細

胞, B細胞) クロスマッチ (FXm), 人工ビーズを用いた FlowPRT スクリーニング®, FlowPRA シングルアンチゲン®, Luminox® 測定装置を用いた LABScreen® がある. 一般的には NIH-CDC クロスマッチが陽性な場合はほぼ腎移植の適応がないとされる. また, 微弱な抗体は除去せず腎移植が可能であるため²⁴⁾, 実際は FXm 陽性の場合にアフエレシスを行い, 免疫抑制剤などの使用とともに脱感作を行っている^{20,25)}. アフエレシスの意義は可及的に抗体価の除去を行うことであり, IVIG との併用の有用性は Montgomery らにより示されている²⁶⁾. 抗血液型抗体と異なり, 抗 HLA 抗体は定量が困難であったが, Luminox® により Mean flow intensity (MFI) を算出し, これの数値が目安となる²⁷⁾.

3.3 現在の治療方針

ABO 不適合腎移植同様 DSA 陽性症例でも, 術前の抗体産生の低下および十分な除去が必要である. 当科の脱感作プロトコルの基本を図4に示した. 2週間前よりの免疫抑制剤 (MMF, MPZ, TACER) を服用し, アフエレシスは抗体の強度にもよるが, 術前2~4回行う. なお, ABO 不適合腎移植同様, 健康保険にて承認されているアフエレシス回数は術前4回, 術後2回までである. やはり脾摘の代わりに RIT の投与を行うが, 手術6日前に加え前日にも 100 mg を投与している. なぜならば, ABO 不適合腎移植のように明確なアコモデーションの概念が確立されていない

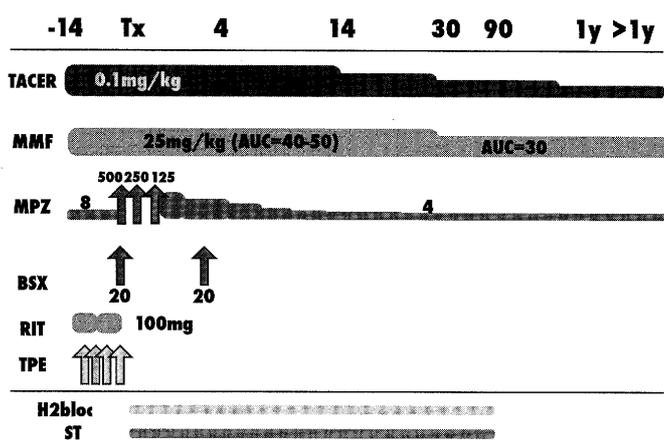


図4 抗ドナー抗体陽性腎移植の脱感作療法を含む腎移植免疫抑制プロトコル

免疫抑制剤は2週間前より開始し, リツキシマブを6日前および手術前日に 100 mg 投与する. アフエレシスは術前2~4回行う. TACER: タクロリムス徐放製剤, MMF: ミコフェノール酸モフェティル, MPZ: メチルプレドニゾロン, BSX: パシリキシマブ, RIT: リツキシマブ, TPE: 治療的アフエレシス, H2bloc: H2 ブロッカー, ST: ST 合剤.

いため, 長期にわたる抗ドナー抗体の除去が必要となるためである. また静脈内免疫グロブリン (IVIG) 療法の併用は Jordan らにより腎移植の有用性が示され²⁸⁾, 当科の DSA 陽性腎移植のレジメンに採用しているが, 保険適応となっていない点が問題である. なお, 本邦では使用が不可能であるが, 抗体の低下の困難な症例には新規の薬剤であるプロテアソーム阻害薬 bortezomib, 抗補体 C5 抗体 eculizumab の使用が試みられている²⁹⁾.

3.4 アフエレシスの実際

抗 HLA 抗体を除去するアフエレシスとしては 1) 単純血漿交換 (PE), あるいは 2) 二重濾過血漿交換 (DFPP) がある. 詳細は 2 章 ABO 不適合腎移植を参照されたい. なお術前には FXm が陰性となることを原則としている. また, 腎移植後の抗体関連拒絶の治療の基本も, アフエレシスによる抗体の除去および, MPZ パルス療法などの抗拒絶療法が治療の主体を成す. 特に術後早期は出血リスクの回避の観点から凝固因子の喪失のない PE を用いることが多い. なお, 現在でも献腎移植における日本臓器移植ネットワークでのルールは, 強度の DSA の存在例は, 選択基準に含まれるが, それより弱い臨床的に意義のある DSA の存在は度外視されている. 特に透析期間が延長し, 輸血の機会が多いドナーが選ばれる頻度が増加しており, ルールの改善が待たれる. しかし, 心臓死ドナーが多い本邦での献腎移植においては, DSA が陽性であっても, 術前の十分なアフエレシスを行う時間的余裕はないことも事実である. なお血漿吸着療法として Protein-A カラムの有用性が謳われているが³⁰⁾, 本邦にておいては未発売である.

4. 巣状糸球体硬化症に対する腎移植

4.1 巣状糸球体硬化症と腎移植の背景

巣状糸球体硬化症 (FSGS) はネフローゼ症候群の 20~30% を占める³¹⁾. FSGS を原疾患とする末期慢性腎臓病に対する腎移植数は IgA 腎症や, 近年増加傾向にある糖尿病性腎症を原疾患にする場合に比べ,それほど多くはない. FSGS の腎移植後の再発率も 20~30% であり, IgA 腎症には及ばないが, 再発した場合の機能喪失率が高く, しかも, 移植当日からのネフローゼレベルの蛋白漏出が悲劇的である³¹⁾. このため, 原疾患が FSGS と病理組織学に判明している場合は, その予防措置がなされるが, FSGS の原因物質を完全に同定することは困難である. しかし, 30~

50 kDa の蛋白質であることは Sharma らにより報告がなされ⁴⁾、実際にプロテイン A カラムによる免疫吸着療法や、血漿交換によりネフローゼ状態が寛解されることより蛋白の糸球体よりの透過性を亢進させる因子の存在を裏付ける³²⁾。ASFA のガイドラインもそれらの症例報告や臨床的な後方視的な報告により、TPE の推奨レベルは高めに設定している⁵⁾。

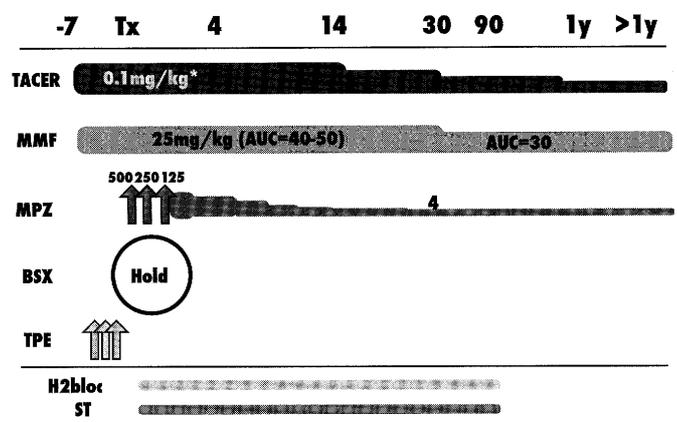
4.2 アフェレシスの意義

上記の通り、その責任物質は完全には同定されていないものの、蛋白負荷の制限、種々の薬剤 (ARB/ACEI, シクロスポリン, MMF, RIT) とともに分子量 30~50 kDa の CFs をアフェレシスにて除去することで、再発後の蛋白尿のコントロールが可能である³¹⁾。ときに完全寛解となることもある。また、別項に譲るが本邦での FSGS を含むネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシス療法は一定の効果を上げている³³⁾。なお、FSGS に対するアフェレシスは 3 か月間に限り 12 回の治療が保険収載されている。

4.3 現在の治療方針

まず、病理組織学的に FSGS が明らかとなっている場合にはその悲劇的な再発を避けるために、予防措置をとる³⁴⁾。かつては、自己腎が免疫原性を持ちその再発に寄与しているとの観点からまず両側自己腎摘を行ったのちに、移植 1 週間前から免疫抑制療法を行い、PE を数回併用し腎移植を行い、さらに移植当日には脾摘を行ったが、現在では自己腎摘は行っていない。また原因物質が明らかでない以上、脾摘を行うエビデンスもなく行っていない。なお、現在ではほとんどの

例で使用している抗 CD25 抗体は活性化 T 細胞のみならず制御性 T 細胞 (Treg) にも発現しており、この Treg が実験的モデルの発症をコントロールしているとの報告³⁵⁾、およびむしろ抗 CD25 抗体を使用していなかった過去の症例の方が FSGS の発症が低かったとする臨床報告³⁶⁾から当科では FSGS を原疾患とする腎移植の場合には抗 CD25 抗体を使用しないレジメンで行っている³⁷⁾ (図 5)。まだまだ症例の蓄積が必要であるが、少なくともこの方法で行った症例に関しては再発を認めていない。



TPEはEvacure EC4Aによる単純血漿交換

図 5 巣状糸球体硬化症に対する腎移植免疫抑制プロトコール
免疫抑制剤は 1 週間前より開始しする。アフェレシスは術前 2~3 回行う。エバキュアー EC-4A による選択的血漿交換を行う。パシリキシマブは敢えて使用しない。TACER: タクロリムス徐放製剤, MMF: ミコフェノール酸モフェチル, MPZ: メチルプレドニゾロン, BSX: パシリキシマブ, TPE: 治療的アフェレシス, H2bloc: H2 ブロッカー, ST: ST 合剤。

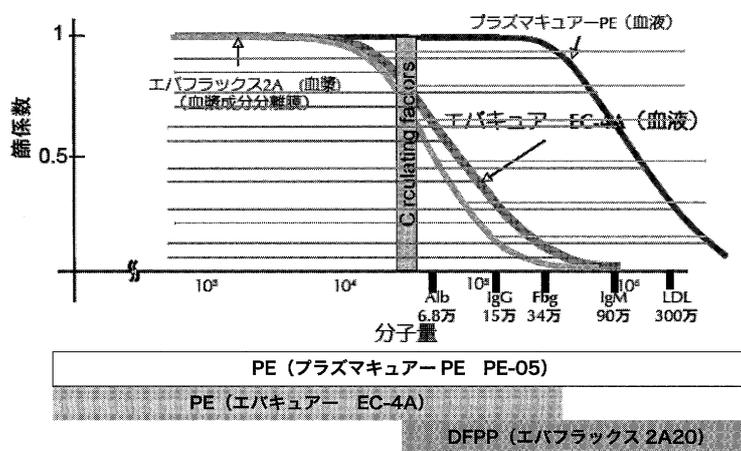


図 6 巣状糸球体硬化症に対するアフェレシス療法の比較

新しい血漿分離器によるエバキュアー EC-4A[®]では凝固因子はもとより、アルブミンの喪失が少なく 4% アルブミンの置換液にて 30~50 kDa の液性因子が除去可能である。なお、二重濾過血漿交換 (血漿成分分離器: エバフラックス 2A20[®]) では液性因子は除去されにくい。

4.4 アフェレシスの実際：単純血漿交換

膜型血漿分離器（プラズマキユアー®など）を用い、循環血漿量の1から1.5倍の置換を行う。30～50 ml/minの血流量で行う。置換液はヒト凍結血漿（FFP）で行う。前述のような有害事象（低カルシウム血症、およびアレルギー反応）の対策および、感染症への懸念が必要である。

4.5 選択的血漿交換

膜型血漿分離器（旭化成社製エバキユアー®）を使用する新しい方法である。エバキユアーは蛋白質領域の各種血漿成分を均等に透過することなく、大きさ（分子量や形状）に応じた透過率を発現する。中空糸膜孔径が0.008～0.03 μmであり、一般の膜型血漿分離器の1/10程度となっている。エバキユアーは膜性能の異なる4つのタイプ（EV-1A～EC-4A）、各々2つの膜面積（1.0, 2.0 m²）が存在するが、EC-4Aでは中空糸膜孔径は0.03 μmで30～50 kDaのCFsがほとんどを除去できるが、それ以上のIgGや、フィブリノーゲンなどの凝固因子は保たれる。さらにアルブミンの篩係数も低く、アルブミン喪失も少なく置換液は4%のアルブミン希釈液、あるいはFFPをその1/4の量の生理食塩水で希釈したものをを用いる³⁸⁾。置換液量は、40～50 ml/kgを目安に行っている。透過ではアルブミン置換液で行っており、施行中、施行後の有害事象はほとんどない（図6）。

5. 結 語

以上腎移植領域におけるアフェレシスの役割を、ABO不適合腎移植、抗ドナーHLA抗体陽性腎移植、巣状糸球体硬化症に対する腎移植を中心に概説した。近年の免疫抑制剤の発見、発展はめざましいものがある。それに相まって、有害物質を除去するという治療的アフェレシスは切っても切れない関係にある。より良い移植成績の向上のために、アフェレシスのより深い理解、応用が必要である。

文 献

- 1) <http://www.asas.or.jp/jst/pdf/fct2009.pdf>, 腎移植ファクトブック2009
- 2) 日本臨床腎移植学会, 日本移植学会: 腎移植臨床登録集計報告(2010)-1 2009年実施症例の集計報告. 移植 **45**: 237-242, 2010
- 3) 田邊一成: 抗ドナー抗体を有する腎移植. 腎移植のすべて, 高橋公太編, メジカルビュー社, 東京, 2009, 235-236
- 4) Marszal J, Saleem MA: The bioactivity of plasma factors in focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron Exp Nephrol* **104**: e1-5, 2006
- 5) Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al: Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* **25**: 83-177, 2010
- 6) 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
- 7) 清水 勝: ABO式血液型とLewis式血液型. ABO血液型不適合腎移植, 高橋公太編, 日本医学館, 東京, 1991, 1-8
- 8) Ishida H, Miyamoto N, Shirakawa H, et al: Evaluation of immunosuppressive regimens in ABO-incompatible living kidney transplantation? single center analysis. *Am J Transplant* **7**: 825-831, 2007
- 9) 原田 浩, 三浦正義, 関 利盛, 他: 腎移植におけるリツキシマブの使用経験. 今日移植 **19**: 463-467, 2006
- 10) Tyden G, Kumlien G, Fehrman I: Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* **76**: 730-731, 2003
- 11) Takahashi K: A new concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant* **19** (Suppl 14): 76-85, 2005
- 12) 斎藤和英: 生体腎移植におけるABO血液型一致, 不一致, 不適合. 腎移植のすべて, 高橋公太編, メジカルビュー社, 東京, 2009, 227-231
- 13) 信楽園病院腎センター編: その他の血液浄化療法—血漿交換療法, 血漿交換時の副作用と対策. 透析療法マニュアル(改定第5版), 日本メディカルセンター, 東京, 1999, 411-413
- 14) 荒川哲次, 頼岡徳在: 体外循環法の基礎, 置換液. アフェレシスマニュアル 改定第3版, 日本アフェレシス学会編, 学研メディカル秀潤社, 東京, 2010, 178-183
- 15) 君川正昭, 江口 圭, 峰島三千男, 寺岡 慧: 二重濾過血漿交換療法(DFPP)における至適置換液量・置換液アルブミン濃度. 透析会誌 **34**: 1227-1232, 2001
- 16) 西 慎一: 抗体除去療法. 腎移植のすべて, 高橋公太編, メジカルビュー社, 東京, 2009, 80-81
- 17) 渡井至彦, 三浦正義, 森田 研, 他: 腎移植と血液浄化療法. 医学の門 **46**: 13-17, 2006
- 18) Miura M, Harada H, Shimoda N, et al: An optimal setting of plasmapheresis for removal of preexisting antibody before renal transplantation. *Transpl Int* **22** (Suppl 2): 238, 2009
- 19) Tamaki T, Tanaka M, Katori M, et al: Cryofiltration apheresis for major ABO-incompatible kidney transplantation. *Ther Apher* **2**: 308-310, 1998
- 20) 原田 浩: 腎移植における抗ドナーHLA抗体の意義とその克服. 市立札幌病院医誌 **68**: 27-33, 2008
- 21) 原田 浩: 【拒絶反応の診断と治療】拒絶反応のメカニズム T-cell-mediated rejection. 腎移植・血管外科 **19**: 104-112, 2008
- 22) 大段秀樹: 【拒絶反応の診断と治療】拒絶反応のメカニズム Antibody-mediated rejection. 腎移植・血管外科 **19**: 113-119, 2008
- 23) Terasaki PI: Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* **3**: 665-673, 2003
- 24) 岩見大基, 原田 浩, 三浦正義, 他: 抗ドナーHLA抗体

- 低力価例における減感作療法. 第43回日本臨床腎移植学会記録集 腎移植症例集 2010, 高橋公太, 堀見忠司編, 日本医学館, 東京, 2010, 39-41
- 25) 三浦正義, 下田直彦, 原田 浩, 他:【既存抗体陽性症例に対する腎臓移植・肝臓移植・心臓移植】既存抗体陽性腎移植の臨床的検討. 移植 **41**:551-558, 2006
 - 26) Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, et al: Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation* **70**:887-895, 2000
 - 27) Riethmüller S, Ferrari-Lacraz S, Müller MK, et al: Donor-specific antibody levels and three generations of cross-matches to predict antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Transplantation* **90**:160-167, 2010
 - 28) Jordan SC, Vo AA, Peng A, et al: Intravenous gammaglobulin (IVIG): a novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. *Am J Transplant* **6**:459-466, 2006
 - 29) Stegall MD, Gloor JM: Deciphering antibody-mediated rejection: New insights into mechanisms and treatment. *Curr Opin Organ Transplant* **15**:8-10, 2010
 - 30) Bohmig GA, Wahrmann M, Regele H, et al: Immunosorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: A randomized controlled trial. *Am J Transplant* **7**:117-121, 2007
 - 31) 服部元史: 原発性巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS). 腎移植のすべて, 高橋公太編, メジカルビュー社, 東京, 2009, 200-201
 - 32) 武曾恵理: 腎疾患, ネフローゼ症候群, 巣状糸球体硬化症. アフェレシスマニュアル 改定第3版, 日本アフェレシス学会編, 学研メディカル秀潤社, 東京, 2010, 227-233
 - 33) Muso E, Mune M, Yorioka N, et al: Beneficial effect of low-density lipoprotein apheresis (LDL-A) on refractory nephrotic syndrome (NS) due to focal glomerulosclerosis (FGS). *Clin Nephrol* **67**:341-344, 2007
 - 34) Fine RN: Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* **22**:496-502, 2007
 - 35) Wang YM, Zhang GY, Wang Y, et al: Foxp3-transduced polyclonal regulatory T cells protect against chronic renal injury from adriamycin. *J Am Soc Nephrol* **17**:697-706, 2006
 - 36) Hubsch H, Montane B, Abitbol C, et al: Recurrent focal glomerulosclerosis in pediatric renal allografts: The Miami experience. *Pediatr Nephrol* **20**:210-216, 2005
 - 37) 原田 浩, 三浦正義, 堀田記世彦, 他: 巣状糸球体硬化症による腎不全に対し, 自己腎臓摘出および脾臓摘出をすることなく良好に経過している ABO 不適合 pre-emptive 腎移植の1症例. 腎移植・血管外科 **18**:20-24, 2006
 - 38) 宮原忠司: 膜分離法, 各論. 川澄化学工業株式会社, アフェレシスマニュアル 改定第3版, 日本アフェレシス学会編, 学研メディカル秀潤社, 東京, 2010, 95-98