

腎移植における抗リンパ球グロブリン (AHLBULIN) の使用経験

長崎大学医学部泌尿器科教室 (主任：近藤 厚教授)

進藤 和彦・松屋 福蔵・南 祐三・丸田 耕一
松崎 幸康・山田 潤・宮崎伸一郎・山下 修史
小川 繁晴・落司 孝一・実藤 健・国芳 雅広
林 幹男・湯下 芳明・森下 直由・田中 精二
堀 建夫・広瀬 建・桜木 勉・岩崎昌太郎
足立望太郎・垣本 滋・松尾榮之進・原 種利
斉藤 泰・近藤 厚

THE USE OF ANTILYMPHOCYTE SERUM (AHLBULIN) IN RENAL TRANSPLANTATION

Kazuhiko SHINDO, Fukuzo MATSUYA, Yuzo MINAMI,
Koichi MARUTA, Yukiyasu MATSUZAKI, Jun YAMADA,
Shinichiro MIYAZAKI, Shuji YAMASHITA, Shigeharu
OGAWA, Koichi OTOSHI, Ken SANEFUJI, Masahiro
KUNIYOSHI, Mikio HAYASHI, Yoshiaki YUSHTA, Naoyoshi
MORISHITA, Seiji TANAKA, Tateo HORI, Ken HIROSE,
Tsutomu SAKURAGI, Shotaro IWASAKI, Botaro ADACHI,
Shigeru KAKIMOTO, Einoshin MATSUO, Tanetoshi HARA,
Yutaka SAITO and Atsushi KONDO

*From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki
(Director: Prof. A. Kondo)*

Between August 1977 and April 1979, four cases of renal transplantation were performed at the Department of Urology, Nagasaki University.

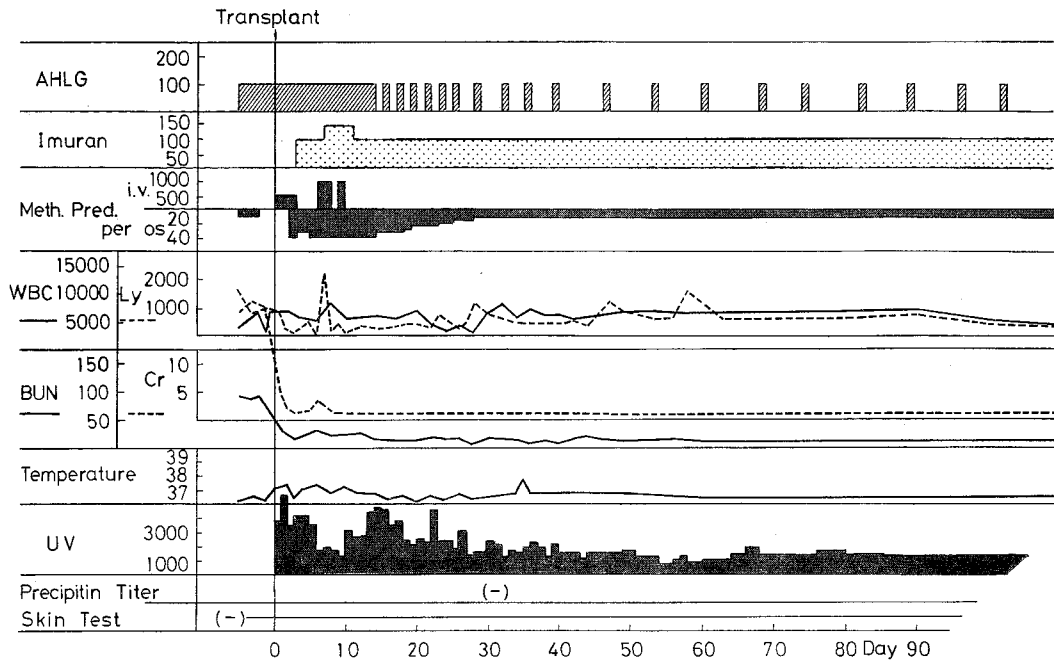
Two hundreds mg of ALS (AHLBULIN) was administered for 35 days from the 5th day before transplantation in addition to Imuran and methylprednisolone. The skin test was performed every time just before using AHLBULIN and the titer of precipitin reaction was determined in the period of using the agent. One patient had positive skin reaction and precipitin titer rose to 16 times for 8 days from the 7th to the 15th day after transplantation. No one had a side effect owing to administration of AHLBULIN. One of them had one acute rejection episode after 6 days from transplantation and was treated with the pulse therapy of methylprednisolone.

I. 緒 言

腎移植の臨床において、免疫抑制剤として副腎皮質ホルモン、azathioprine とともに、抗リンパ球血清

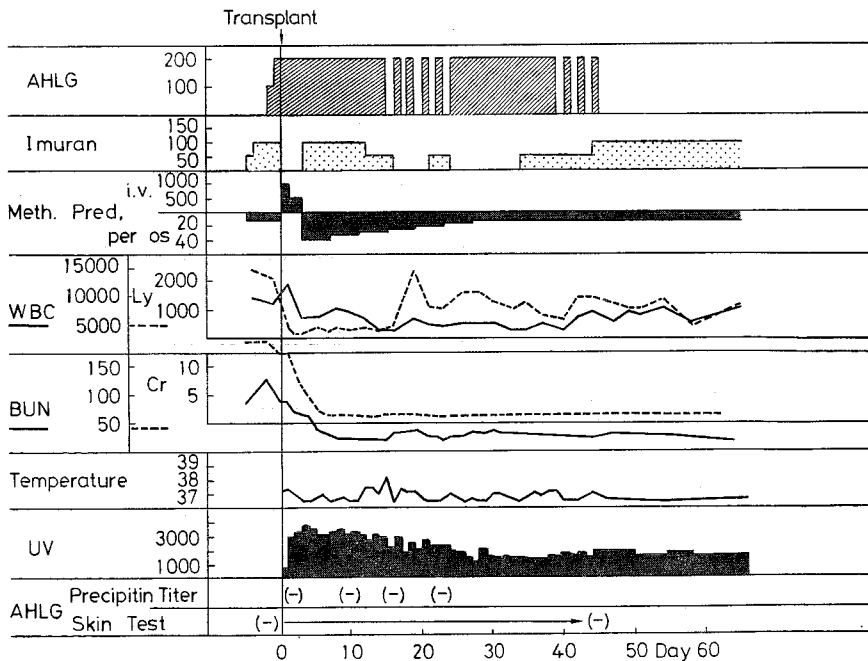
(ALS) の有効性が認められるようになり、臨床家の ALS 使用の要求にもかかわらず、本邦においてはその臨床例への応用はまだ充分でなく、各施設が独自の ALS を作製、使用しているのが現状である。今回当

Case	Recipient Donor	age	sex	Relation	ABO Type	HLA Type	M L C			Cross Match	Renal Function	Graft Survival Time (month)
							S.I.	R.R.	I.I.			
LD ₉	R.	26	M	Mother	B	A2, Bw40.3 Aw24, Bw40.3	34.43	47%		good	20	
	D.	48	F		B	—, Bw22J2 Aw24, Bw40.3						
LD ₁₀	R.	31	F	unrelated	A	A10, B5 Aw19, B15	29.74	215% 207	+ (30%=9/30)	no	11 nephrectomy	
	D.	51	F		A	A9, B5 Aw19, —						
LD ₁₃	R.	33	M	Mother	A	Aw24, Bw35 Aw26, Bw22.1	1.67	1% 0.02	—	good	6	
	D.	58	F		A	Aw24, Bw35 Aw26, Bw22.1						
LD ₁₄	R.	21	M	Mother	O	Aw24, — Aw52, Bw54	3.42	2.7% 0.023	—	good	3	
	D.	45	F		O	Aw24, — Bw52, Bw54						

Fig. 1. LD₉ 26 y. M. Donor (48 y. Mother).

し、前述のごとく、methylprednisolone の pulse 療法を行ない10日目には尿量も1日3000 mlに増加し、Cr 値も7日目 1.65 mg/dl 10日目 1.2 mg/dl と正常値に下降した。BUN 値の下降はやや遅れたが13日目

には 18 mg/dl と正常値になった。また、リンパ球数も8日目には 150/mm³に減少した。以後、順調に経過し20ヵ月目の現在移植腎機能は良好に保たれている。AHLBULIN 投与中の全経過を通じて皮内テストは

Fig. 2. LD₁₀ 31 y. F. Donor (51 y. F. Unrelated)

陰性であり、移植後5週目に測定した沈降反応は陰性であった。

症例2 LD₁₀ 31歳女 (Table 1, Fig. 2)

慢性糸球体腎炎による慢性腎不全で22歳時より8年9カ月間血液透析を受けていた。

donor は右水腎症で右腎摘を行なった51歳の無血縁女性で、HLA typing は Terasaki の C match, MLC は S.I. 29.74, R.R. 215%, I.I. 2.07 であった。

免疫抑制療法として AHLBULIN (Lot, 018), Imuran, methylprednisolone の3薬剤を使用した。

AHLBULIN は移植2日前に 100 mg 移植前日から術後14日目まで連日1回 200 mg, その後23日目まで隔日に1回 200 mg, 38日目まで連日1回 200 mg, 44日目まで隔日に1回 200 mg を点滴静注し、計40回、7900 mg を投与した。Imuran は移植5日前に 50 mg, 以後前日まで1日 100 mg, 移植3日目から再開し12日目まで1日 100 mg, 13日目から16日目まで1日 50 mg, 1週間の休薬後21日目から3日間1日 50 mg, 再度休止後34日目から1日 50 mg, 45日目以後 100 mg 投与を維持した。methylprednisolone は移植5日前から前日まで経口で1日 12 mg, 移植当日 1000 mg, 1, 2日目各 500 mg, を静注し, 3日目からは1日 40 mg の経口投与を再開し, 25日間で 12 mg まで減量し, 27日目以後は 12 mg を維持した。

移植後の経過: 移植当日より利尿がつき, 2日目以

後は1日 3000 ml の尿量となり, 6日目には Cr 1.9 mg/dl, BUN 35 mg/dl になった。以後 Cr 1.5 mg/dl, BUN 25 mg/dl 程度に安定し, 2カ月の終りまで拒絶反応は認められなかった。末梢血リンパ球数は移植4日前に 2460/mm³, 前日 2175/mm³ であったが, 移植1日目には 435/mm³ と減少し, 16日目までは 400/mm³ 以下であった。19日目以後は 1000/mm³ 以上に上昇した。

移植3カ月目に軽度の急性拒絶反応が起ったが, methylprednisolone の 1000, 500, 500 mg 3日間静注, それに移植腎ヘリニアック X線 150 R を隔日に3日間照射して拒絶反応をのりきった。

しかし, 移植6カ月ごろより腎機能は急激に低下し, Cr 3.4 mg/dl, BUN 39 mg/dl となり7カ月目には Cr 7.2 mg/dl, BUN 88 mg/dl と上昇し, 血液透析を開始した。以後, 週2回の血液透析で経過を見るも, 移植腎機能の改善は見られず, 11カ月目に移植腎を摘除した。

AHLBULIN 投与中の全経過を通じて皮内テストは陰性であり, 移植後4週目まで毎週測定した沈降反応は陰性であった。

症例3 LD₁₃ 33歳 男 (Table 1, Fig. 3)

慢性糸球体腎炎による慢性腎不全で, 28歳時より5年3カ月間血液透析を受けていた。

donor は母親(58歳)で, HLA typing は Terasaki

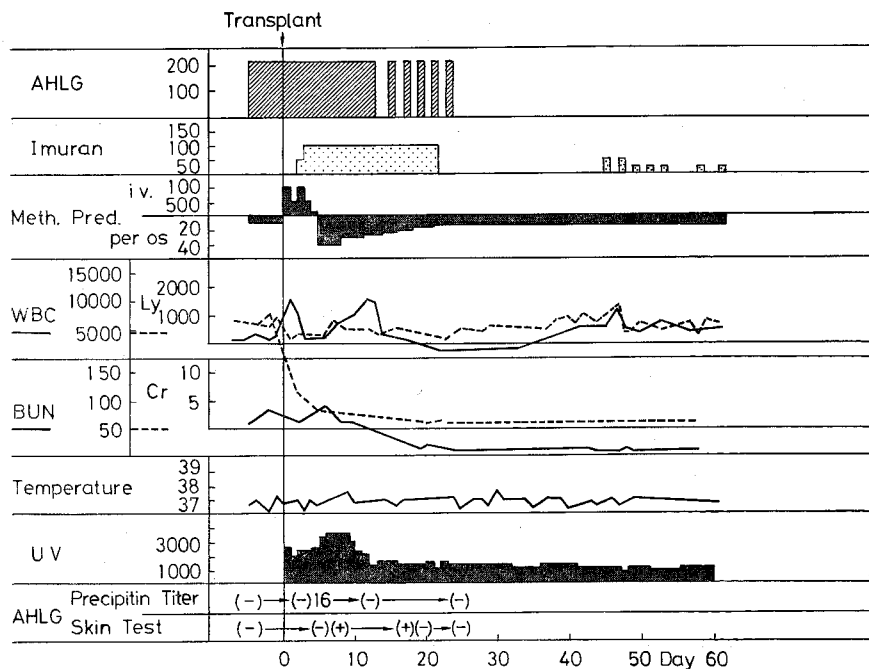


Fig. 3. LD₁₃ 33 y. M. Donor (58 y. Mother).

の A match, MLC は S.I. 1.67, R.R. 1%, I.I. 0.02 であった。

免疫抑制療法として, AHLBULIN (Lot 019,020), Imuran, methylprednisolone の 3 薬剤を使用した。AHLBULIN の Lot. 019 を移植 5 日前から移植後 3 日目まで, Lot. 020 を 4 日目から 8 日目まで, Lot. 019 を 9 日目から 13 日目まで連日 1 回 200 mg その後, Lot. 020 を 15 日目から 19 日目まで, Lot. 019 を 21 日目から 23 日まで隔日に 1 回 200 mg を点滴静注し, 計 24 回, 4800 mg を投与した。Imuran は移植 2 日目に 50 mg 3 日目から 21 日目まで 1 日 100 mg, 22 日目より休業し, その後 45 日目から 65 日目まで 1~3 日間隔で, 50~25 mg 投与を行ない, 以後は投与を中止した。methylprednisolone は移植 5 日前から前日まで経口で 12 mg, 当日から 4 日目までは 1000, 500, 1000, 500, 100 mg ずつ静注し, 5 日目からは 1 日 40 mg の経口投与を再開し, 17 日間で 12 mg まで減量し, 21 日目以後は 12 mg を維持した。

移植後の経過：移植直後より利尿がつき, 12 日目までは 1 日 2000~3500 ml, 以後 1200~1500 ml の尿量に安定した。血清 Cr および BUN は次第に下降し, それぞれ 12 日目に 1.9 mg/dl, 19 日目に 16.6 mg/dl と正常値になった。末梢血リンパ球数は移植 7 日前に 832/mm³, 2 日前 544/mm³, 前日 949/mm³ であるが, 移植後 6 日目までは 300/mm³ 以下に低下し,

以後は 40 日目頃まで 300~700/mm³ であった。

本症例は, 移植 16 日目に WBC が 3400/mm³ と減少し, 19 日目から 34 日目までは, Imuran, AHLBULIN の中止にもかかわらず, WBC が 2000/mm³ 以下の状態が続いたが, WBC 5000/mm³ 以上への回復を待って Imuran 50~25 mg 内服を再開したところ, WBC が低下するので以後 Imuran は中止した。その間特に合併症もなく, 拒絶反応も起らず順調に経過し, 6 カ月目の現在移植腎機能は良好に保たれている。

AHLBULIN 投与中の皮内テストは移植後 7 日目までは陰性であったが 8 日目より 16 日目まで陽性となったが, 17 日目以後は再度陰性化した。沈降反応は, 移植 5 日目から 10 日目まで 16 倍まで上昇したが, 以後陰性となった。

症例 4 LD₁₄ 21 歳 男 (Table 1, Fig. 4)

慢性糸球体腎炎による慢性腎不全で, 5 カ月前より血液透析を受けていた。donor は母親 (45 歳) で HLA typing は Terasaki の B-match, MLC は S.I. 3.42, R.R. 2.7%, I.I. 0.023 であった。

免疫抑制療法として AHLBULIN (Lot. 023), Imuran methylprednisolone の 3 薬剤を使用した。AHLBULIN 移植 5 日前から, 移植後 14 日目まで連日 1 回 200 mg, 以後 28 日目まで隔日に 1 回 200 mg 点滴静注し, 総計 27 回, 5400 mg を投与した。

Imuran は移植 2 日目に 50 mg で投与を開始し,

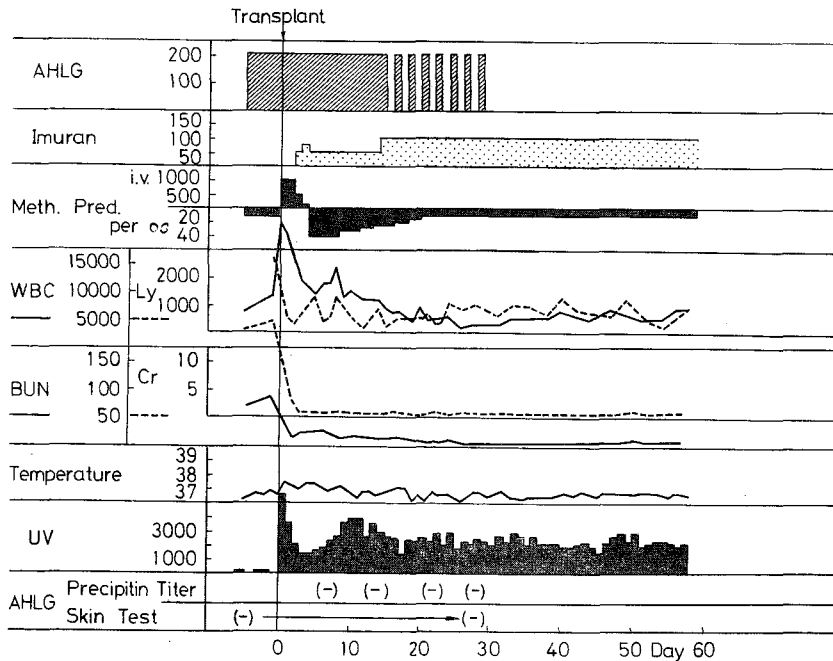


Fig. 4. LD₁₄ 21 y. M. Donor (45 y. Mother).

3日目には 75 mg, 4日目から14日目までは 50 mg, 以後は 100 mg で維持している。

methyprednisolone は移植5日前から前日まで経口で 12 mg, 当日から3日目までは 1000, 1000, 500, 100 mg ずつ静注し, 4日目からは1日 40 mg の経口投与を再開し, 17日間で減量し, 21日目以後は 12 mg を維持した。

移植後の経過: 移植直後より利尿がつき, 血清 Cr, BUN 値も2日目には 1.1 mg/dl, 17 mg/dl と正常値になった。

末梢血リンパ球数は移植前日 2668/mm³, 当日 1816/mm³, であったが, 以後30日目ごろまで, 5日目, 8日目に 1400/mm³ になった以外は 1000/mm³ 以下であった, 拒否反応は1度も起らず, 3カ月目の現在, 移植腎機能は良好である。

AHLBULIN 投与中の全経過を通じて皮内テストは陰性であり, 移植後4週目まで毎週測定した沈降反応は陰性であった。

IV. 考 察

抗リンパ球血清 (ALS) の開発: Metchnikoff (1899) は guinea-pig で rabbit のリンパ節細胞に対する ALS を作製した。その後, 1960年代になって, この方面の研究が盛んになり, Woodruff and Anderson (1963) は rat の胸管リンパ球で免疫した rabbit の ALS を使用して rat の皮膚移植において長期生着に成功している。同様の結果が, Gray, Monaco and Russell (1964), Jeejeebhoy (1965), Levy and Medawar (1966) によって認められた。また, Abaza (1966), Monaco (1966), Starzl (1966), は犬の腎移植における抗犬リンパ球馬血清の有効性を報告している。そし

て, Starzl (1967) は初めてヒトの腎移植に抗ヒトリンパ球馬血清を使用し, その後多くの施設で研究, 作製が行なわれ, 腎移植臨床例にも広く用いられるようになった^{5,6)}。

教室でも1969年以来, ALS の開発に着手し, 1973年からは株式会社ミドリ十字の研究所と共同でその開発に努力した⁷⁾。近藤²⁾ (1977) はこの抗リンパ球血清を腎移植2症例に使用しその有効性を報告し, その後第14回日本移植学会総会 (京都, 1978) では斉藤が1977年以来全国12施設で行なった腎移植46症例における AHLBULIN の治験について集計報告した。

抗リンパ球血清の投与方法: ALS を移植前に与えた方がよいか, 移植直後から与えた方がよいかについては異論があるが, 教室では ALS の投与は移植5日前から開始して, 移植後2週間連日, 以後は隔日に2週間点滴静注法で2~4時間かけて投与することを原則としている。投与量は抗リンパ球グロブリンとして, LD₉ では1回 100 mg としたが, 他の3例では1回 200 mg を投与したが, 総投与量は LD₉ の 3900 mg から LD₁₀ の 7900 mg までかなりの差があった (Table 2)。

抗リンパ球血清の副作用: AHLBULIN 投与中は投与前に皮内テストを行なったところ, LD₉, LD₁₀, LD₁₄ では全経過を通じて陰性であり, 副作用も全くなかった。LD₁₃ では13回 (2600 mg) 投与後から皮内反応が陽性 (最大時 1×2 mm 膨疹, 13×15 mm 発赤) になり, その後8日間陽性が続いたが再び陰性になった。また沈降反応も10回 (2000 mg) 投与後から6日間16倍に上昇したが, その後陰性となった。その間 AHLBULIN の投与は中止せずに注意して使用したが, 特に副作用は認めなかった。これは免疫抑制剤として副腎皮質ステロイドを併用していたことも関係

Table 2. AHLBULIN on renal transplantation.

Case	AHLG at one time	Total amount of AHLG	Skin Test	Maximum Titer of Precipitin Test	Side Effect
LD ₉	100 mg	3900mg	(-)	(-)	(-)
LD ₁₀	200 mg	7900mg	(-)	(-)	(-)
LD ₁₃	200 mg	4800mg	(+) after injected 2600 mg AHLG	16 x after injected 2000 mg AHLG	(-)
LD ₁₄	200 mg	5400mg	(-)	(-)	(-)

しているかもしれない。

また、ALS を局所注射で投与する場合には、注射部位の疼痛と炎症性反応、それに発熱が報告されているが、われわれは点滴静注法で使用し、これらの副作用はなかった。

また、しばしば報告されている粒球数の減少もなかった。

抗リンパ球血清の臨床効果：4 症例における AHLBULIN 投与中に起った急性拒絶反応は LD₉ で移植 6 日目に起った 1 回のみであり、methylprednisolone の pulse 療法でおさえられた。

移植後 AHLBULIN 連日投与中の末梢血リンパ球数は LD₉ で急性拒絶反応が起った 6 日目以外は LD₉, LD₁₀, LD₁₃ では 1000/mm³ 以下におさえられていた。LD₁₄ では 2 日間 1400/mm³ に上昇したが、その他は 1000/mm³ 以下に維持できた。ALS の有効性を判定するのは種々の要因が関係しており、非常に困難であり⁸⁾、今回の 4 症例においても、その効果を即座に判定することはできないが、azathioprine, methylprednisolone の使用量を減らすことができたし、拒絶反応の回数も少なく、移植腎の機能も良好であり、特に副作用もなかったことなどより免疫抑制剤として有効な薬剤の 1 つであると判断した。今後も AHLBULIN の使用症例を重ねるとともに、AHLBULIN に対する反応が陽性でたまたまそれが使用できない症例があれば、それらとの比較も行なわねばならないと考えている。

V. 結 語

1) 生体腎移植 4 症例に AHLBULIN (抗リンパ球グロブリン) を免疫抑制剤として使用した。

2) AHLBULIN の投与期間中末梢血リンパ球数は減少し、その間 1 例に急性拒絶反応を 1 回認めた。

3) AHLBULIN による副作用は全く認めなかった。

文 献

- 1) 近藤 厚・ほか：抗リンパ球血清に関する研究 I. 抗ヒト脾細胞血清の作製と臨床的応用 (第 1 報). 移植, 9: 174, 1974.
- 2) 近藤 厚・ほか：抗リンパ球血清に関する研究. 抗ヒト脾リンパ球グロブリンの作製と臨床治験 (第 2 報). 移植, 12: 124, 1977.
- 3) 草場泰之・ほか：第 13 回日本移植学会 (千葉市), 1977.
- 4) 斉藤 泰・ほか：抗リンパ球血清に関する研究, ヒト末梢血リンパ球およびその膜成分を抗原とした抗リンパ球グロブリン作製 (第 3 報). 移植, 13: 251, 1978.
- 5) Calne, R. Y.: Renal transplantation, Second edition, Edward Arnold, London, 1967.
- 6) Hamburger, J. et al.: Renal transplantation, Theory and Practice, The Williams and Wikins Company, Baltimore, 1972.
- 7) 近藤 厚：抗リンパ球血清の開発. 腎と透析, 6: 297, 1978.
- 8) 雨宮 浩・ほか：抗リンパ球血清の臨床効果判定の基準に関する研究. 移植, 13: 172, 1978.
- 9) 斉藤 泰・ほか：抗リンパ球血清に関する研究. 培養リンパ球を抗原とした抗リンパ球グロブリンの作製 (第 4 報). 移植, 14: 131, 1979.

(1980年 4 月 7 日迅速掲載受付)