

## シンポジウム 3: ハイリスク腎移植 game changers

## DSA 陽性ハイリスク腎移植

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学

西村 慎吾\*・荒木 元朗・関戸 崇了・坪井 一朗・吉永 香澄  
 和田里章悟・丸山 雄樹・光井 洋介・窪田 理沙・定平 卓也  
 岩田 健宏・高本 篤・佐古 智子・枝村 康平・和田耕一郎  
 小林 泰之・渡邊 豊彦・那須 保友

(受付日: 2021 年 4 月 27 日)

## 抄録:

腎移植は末期腎不全に対する腎代替療法として理想的な治療である。生体で約 94%, 献腎で約 88%という高い 5 年生着率が得られており, 抗ドナー抗体 (Donor-Specific Antibody: DSA) 陽性のハイリスク症例に対する移植も積極的に行われつつある。2019 年 12 月に DSA 陽性腎移植における術前脱感作として免疫グロブリン大量静注療法 (Intravenous Immunoglobulins: IVIG) が保険適応となった。IVIG は海外ではその有効性について多くの報告があり, 日本でも Game changer となりうる。

今回, 当科で DSA 陽性に対し術前 IVIG を行った 2 例を含めその有用性について文献的に検討する。

症例 1 は 69 歳, 3 次移植の男性。原疾患不明の腎不全に対し, 外国にて献腎移植を施行するも, 術中に超急性拒絶反応を認め即座に移植腎を摘出, 2 つ目の腎が移植された。移植後約 12 年で当科に紹介受診。移植後約 20 年で graft loss に至り, 妻をドナーとした A 型 (Rh+) → AB 型 (Rh+) の血液型不一致生体腎移植が検討された。CDCXM は T, B cell 共に (-), FCXM は T cell (-), B cell (+), FlowPRA<sup>®</sup> Single antigen で HLA-DQ 強陽性であった (nMFI=23,230)。TAC, PSL に加え術前 6 週間より中止していた MMF を再開し, 計 500 mg の rituximab を 3 及び 1 週前に投与, 血漿交換は DFPP3 回と PEX1 回, 術前 16 日前より計 5 回, 計 140 g の IVIG を行い, 移植を施行した。

症例 2 は 71 歳, 女性。IgA 腎症を原疾患とする腎不全に対して, HD 導入前に当科受診。妊娠・出産歴 3 回, 夫をドナーとした AB 型 (Rh+) → AB 型 (Rh+) の血液型一致生体腎移植が検討された。CDCXM は T, B cell 共に (-), FCXM は T cell (-), B cell (+), FlowPRA<sup>®</sup> Single antigen で HLA-C, DR, DQ 陽性であった (nMFI=5,000)。術前脱感作は TAC, MMF, PSL, 計 500 mg の rituximab を 3 及び 1 週前に投与, 血漿交換は DFPP3 回と PEX1 回, 術前 16 日前より計 5 回, 計 140 g の IVIG を行い, 移植を施行した。

2 症例とも術後現在まで一度も拒絶反応を起こすことなく良好な腎機能で経過している。

(西日泌尿, 83: 152-160, 2021)

キーワード: DSA 陽性腎移植, 術前脱感作, 免疫グロブリン大量静注療法 IVIG

## 緒 言

本邦では献腎移植が少ないために生体腎移植の占める割合が多いのが現状であり, その生体腎移植では親子間

が多いものの, 近年では夫婦間が増加している。血液型不適合移植, 高齢者の移植の増加も近年の生体腎移植数全体増加の一因である。2019 年ファクトブック<sup>1)</sup>によると, 移植後成績は, 生体腎移植では 1983~2000 年で 1 年生着率 92.9%, 5 年生着率が 81.9%, 2010~2016 年では 98.7%, 94.1% に上昇, 献腎移植では 1983~2000 年の 81.5%, 64.8% から 2010~2016 年では 96.4%, 87.9%

\* 〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1  
 TEL 086-235-7287, FAX 086-231-3986  
 E-mail: pm5n8mce@s.okayama-u.ac.jp

へと著明に上昇している。

血液型不適合移植の術前脱感作療法として 2016 年にリツキシマブが保険適応となり、その成績は適合移植と遜色ない。

しかしながら、合併症をもつ可能性の高い糖尿病性腎症などのレシピエント症例や、輸血・妊娠・過去の移植によって引き起こされた抗ドナー抗体 (DSA: Donor-Specific Antibody) 陽性レシピエント症例などのハイリスク症例も増加しており、更なる長期生着向上の為に克服すべき課題である。

これらの背景を受けて、2018 年、日本移植学会は『臓器移植抗体陽性診療ガイドライン』<sup>2)</sup>を策定した。そのなかで、『1980 年代および 1990 年代における免疫抑制薬の開発は、T 細胞免疫制御に重点を置いたもので、プロトコルの有効性が高まるにつれ、急性拒絶反応の発生率は大幅に低下した。この成功により、抗体関連型に対する制御が相対的に欠けていることが明らかになり、graft loss における急性および慢性の抗体関連型拒絶反応 (AMR: Antibody-Mediated Rejection) の重要性が浮き彫りとなった。』と記されており、クリニカルクエスチョン (CQ: clinical question) が設けられている。

『CQ4-1 既存抗体陽性は移植成績に影響するか』

〔腎〕既存抗体陽性腎移植は脱感作療法を施行しなければ、AMR を高率に発生し早期移植腎廃絶のリスクが高い (推奨グレード A)。

DSA の力価 (量や強さ) が高い方から、(A) CDC (Complement Dependent Cytotoxicity) 陽性、(B) CDC 陰性・FCXM (Flow Cytometry CrossMatch) 陽性、(C) FCXM 陰性・DSA 陽性に分類され、脱感作療法施行後の腎移植患者における生存率・移植腎生着率は (A) (B) (C) の順に悪い<sup>3)4)</sup>。また DSA は AMR のリスクファクターとなる<sup>5)</sup>。クロスマッチ陽性腎移植における脱感作療法後の AMR 発生率は 12.2-60.0%と報告されているが<sup>6)7)</sup>、DSA の力価 (量や強さ) によって AMR 発生率は異なる<sup>8)</sup>。

『CQ4-3 どのような抗体陽性例で脱感作療法が必要か』

〔腎〕クロスマッチ陽性患者 (CDC 陽性、CDC 陰性・FCXM 陽性) に対しては腎移植前に脱感作療法が必要である (推奨グレード A)。

以前の脱感作療法では腎移植後に AMR が発症するリスクは高く<sup>8)9)</sup>、国外では脱感作療法を施行してもクロスマッチ陽性症例の 5 年生着率は 70%前後<sup>10)11)</sup>と報告

されている。

『CQ4-4 どのような脱感作療法があるか』

〔腎〕PE/PEX (Plasma Exchange: 血漿交換)、リツキシマブ、IVIG (Intravenous Immunoglobulins) を単独または組み合わせた脱感作療法が推奨グレード A となっている。

IVIG の脱感作効果は 2004 年のランダム化プラセボ対照試験 (NIH IG02 Trial) により示されており、国内外の報告でも、IVIG と PE は脱感作療法の基軸をなしており、2つのプロトコルに様々な新規薬剤を加えた脱感作療法の有効性が示されている。近年報告された国内での成績は、高用量 IVIG、PE、リツキシマブによる脱感作療法を施行したクロスマッチ陽性症例の 4 年生着率は 85.6%であった<sup>7)</sup>。

このように IVIG の有用性が広く認識される中、2019 年 12 月には『抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作』として、免疫グロブリン大量静注療法 (高用量 IVIG; 総投与量上限 4000 mg/kg) が保険適応となり、本邦でも DSA 陽性腎移植における Game changer として期待されている。

これまで当科では、術前高用量 IVIG を行った DSA 陽性ハイリスク腎移植を 2 症例経験しており、今回、その有効性を検討した。

## 症例 1

<レシピエント> 69 歳、男性 AB 型 Rh (+) 167 cm 55.0 kg

【原疾患】不明

【既往歴】高血圧症、甲状腺機能低下症、献腎移植 (2 回)

【輸血歴】あり (詳細不明)

【現病歴】幼少期より尿蛋白を指摘

X-27 年 慢性腎不全と診断 (腎生検 未実施)  
→ 3 年後より HD 開始

X-21 年 中国で事故死体からの死体腎移植施行  
術中、超急性拒絶反応を認め、即時に移植腎摘出  
同時に 2 つ目の腎を移植  
Cr: 1.0 mg/dl で帰国

X-9 年 Cr: 2.01 mg/dl に上昇  
転居に伴い、当科でのフォロー希望にて受診  
腎生検: Interstitial fibrosis and tubular atrophy Grade III (Banff 07)

X-2 年 Cr: 3.26 mg/dl

X-1 年 妻をドナーとした生体腎移植を希望

X 年 HD 再導入

【初診時免疫抑制剤】CyA (Cyclosporine A) 125 mg/day, MMF (Mycophenolate mofetil) 500 mg/day, PSL (Prednisolone) 5 mg/day

<ドナー> 66 歳, 女性 (妻) A 型 Rh (+)

【既往歴】2 型糖尿病, 緑内障

【出産歴】3 回 (すべて帝王切開)

【輸血歴】あり (3 回目の帝王切開時)

<組織適合性検査> (脱感作療法前)

【クロスマッチ】

CDC-T cell: negative, B cell: negative

FCXM-T cell: negative, B cell: positive (45.6, cut-off < 2.0)

【HLA 抗体検査】

Flow PRA-class I: negative, class II: positive

Single antigen-class I: positive, class II: positive

DSA: DQ7 (nMFI: normalized Mean Fluorescence Intensity = 23,230)

CREG (Cross-reactive Group): -

Non-DSA: A43(5858), Cw17(3340), A29(1174), DQ2 (21035), DQ4(20674)

<術前脱感作療法> (図 1)

IVIg 総投与量 140 g (約 3 g/kg; 30 g × 4 回, 20 g × 1

回)

リツキシマブ 500 mg (300 mg, 200 mg の 2 回)

血漿交換 × 4 (DFPP: Double filtration plasmapheresis × 3 回, PEX × 1 回)

※免疫抑制療法は, 術前 6 週間よりカルシニューリン阻害薬をシクロスポリン CyA からタクロリムス TAC (Tacrolimus)-ER (Extended Release) に変更, ミコフェノール酸モフェチル MMF を再開, 術前 2 週間前より PSL を 10 mg に増量, バシリキシマブは術当日, 術後 4 日目に投与した。

(脱感作療法後)

【HLA 抗体検査】

Flow PRA-class I: negative, class II: positive

Single antigen-class I: positive, class II: positive

DSA: DQ7 (nMFI = 20,785)

CREG: -

Non-DSA: A43(4601), Cw17(3738), A29(1488), DQ2 (18093), DQ4(15845), DR4(869), DP23(862), DP19 (828), DP13(792)

<術後経過>

再灌流後 9 分で初尿を認め, 術後も速やかに Cr 値は低下した。POD8 に血液・尿培養陽性 (ESBL 産生大腸菌) の有熱性尿路感染症を発症するも MEPM → STFX 投与にて軽快, POD18 に退院となった。その後, 無症候性の慢性尿路感染が持続するものの (推定前立腺サイズ 22 cc, 薬剤投与後も残尿 100 ml にて自己導尿指導する

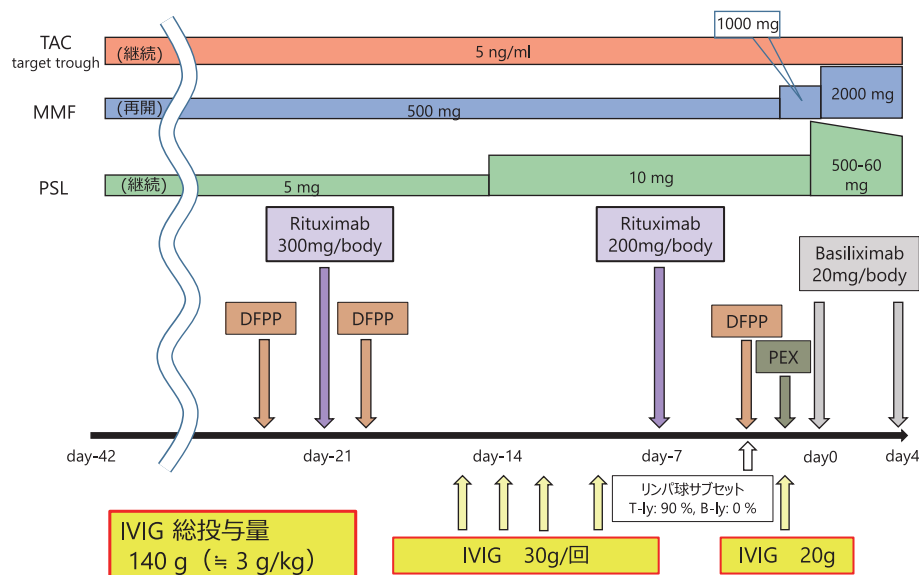


図 1 術前脱感作療法 (症例 1)

も拒否), 腎機能は悪化することなく経過 (図 2)。術後 3 カ月, 1 年, 2 年での HLA 抗体検査では大きな変化はなく, DQ7 に対する DSA nMFI の推移は, 21,655 → 21,095 → 22,764 であった (de novo DSA の出現も認めず)。

また, 術後 1 年でのプロトコール腎生検は, Banff 2015; normal [t0, i0, g0, v0, ptc1\*, SV40/C4d 免疫染色 (-)] であり, 移植後 2 年半経過した現在も状態は安定している (Cr 1.6 mg/dl で推移)。

## 症例 2

<レシピエント> 71 歳, 女性 AB 型 Rh (+) 148 cm 48.0 kg

【原疾患】 IgA 腎症

【既往歴】 高血圧症, 高尿酸血症

【出産歴】 3 回 (すべて自然分娩)

【輸血歴】 なし

【現病歴】 出産後, 35 歳頃に検診で高血圧と尿蛋白を指摘

X-16 年 腎機能低下指摘

腎生検にて IgA 腎症と診断

以後, 外来加療

X-1 年 5 月 Cr 5.15 mg/dl と上昇

6 月 夫をドナーとした生体腎移植を希望し当科受診

12 月 HD 導入

<ドナー> 72 歳, 男性 (夫) AB 型 Rh (+)

【既往歴】 高血圧症, 脂質異常症

【輸血歴】 なし

<組織適合性検査> (脱感作療法前)

【クロスマッチ】

CDC-T cell: negative, B cell: negative

FCXM-T cell: negative (false negative の可能性), B cell: positive

【HLA 抗体検査】

Flow PRA-class I: negative, class II: positive

Single antigen-class I: positive, class II: positive

DSA (nMFI): Cw4(615), Cw12(1,501),

DR15(1,746), DR51(4,899), DQ8(747)

CREG: +

Non-DSA: A36, B61, Cw7, DR10, DQ9, DR16, etc...

<術前脱感作療法> (図 3)

IVIG 総投与量 140 g (約 3 g/kg; 30 g × 4 回, 20 g × 1 回)

リツキシマブ 500 mg (300 mg, 200 mg の 2 回)

血漿交換 × 4 (DFPP × 3 回, PEX × 1 回)

※免疫抑制療法は, 術前 4 週前よりタクロリムス TAC-ER, 術前 6 週前よりミコフェノール酸モフェチル MMF, 術前 2 週間前より PSL 10 mg を開始, バシリキシマブは術当日, 術後 4 日目に投与した。

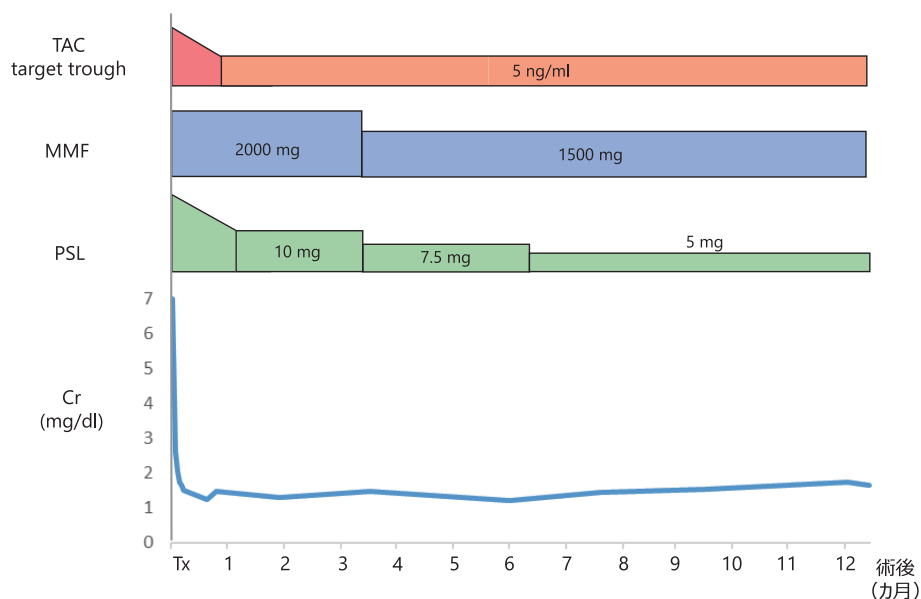


図 2 術後経過 (症例 1)

### ＜術後経過＞

再灌流後19分で初尿を認め、術後、速やかにCr値は低下した。POD5に発症した帯状疱疹に対してはアシクロビル投与で改善、以後の経過は問題なくPOD18に退院。移植後半年でCr 1.43 mg/dl (nadir 0.94 mg/dl) まで上昇し(図4, 5), エピソード腎生検では, 2018 Banff category 1: nonspecific changes [g0, t1, i0, i-IFTA0, ti0, v0, ptc0, C4d0, SV40 免疫染色(-)], HLA 抗体スクリーニング検査では, FlowPRA<sup>®</sup>- class I・II ともにnegativeで, 明らかな抗体産生の所見(DSA)

は認めなかった。その後, Cr値は1.3 mg/dl弱で推移している。

### 考 察

IVIGのDSA脱感作に対する作用機序の詳細は明らかとなっていないが, (1) IgGがB細胞に発現する抑制性Fc $\gamma$ 受容体の発現を誘導し, 誘導されたFc $\gamma$ 受容体がB細胞の活性化を抑制し, 抗体産生が低下すること<sup>12)13)</sup>, (2) FcRnは血中IgGをリサイクリングする働きを担っており, FcRnに結合したIgGは細胞で内分解

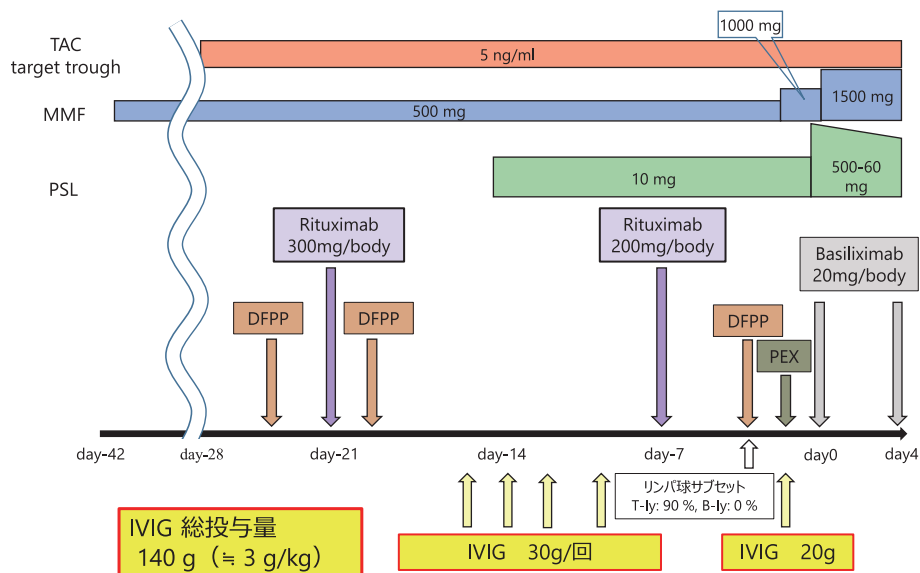


図3 術前脱感作療法(症例2)

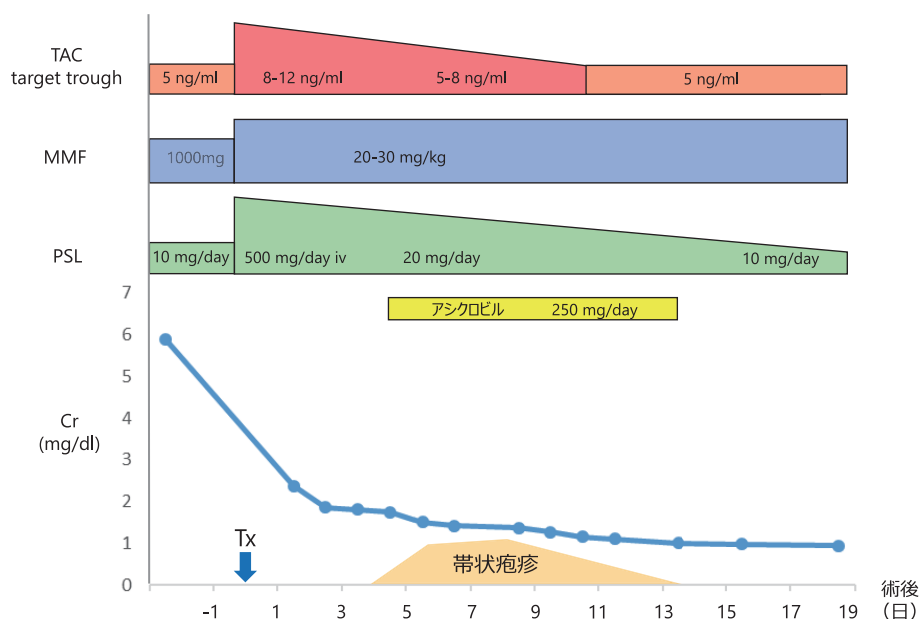


図4 術後経過①(症例2)

されず、再度血中に移行する。IgG の大量投与によりエンドソーム内で病因抗体の FcRn との結合が競合阻害され、病因抗体のリソソーム内での分解が促進し、抗体量が減少すること、が推測されている<sup>14)</sup>。

症例 1 は、class II 抗体である DQ7-DSA 陽性症例であり、5 年生着率が有意に低い<sup>11)</sup>とされるハイリスク症例であった。DQ-DSA の MFI が脱感作で変動しにくいことはよく知られているものの、その原因は明確になっていない。高値でプラトーに達している為<sup>15)</sup>や、DQ 抗原の発現量が少なく、他の HLA 抗原と比べて DQ 抗体は吸着されにくく血清中に多く残存している為、などが考えられている。脱感作後、MFI はいくらか低下したものの、依然として 20,000 以上を呈していたが、クロスマッチにおいて T-cell 陰性の症例でもあり、ドナー・レシピエントに拒絶リスクも十分に説明した上で移植を行った。

症例 2 は、抗 HLA 検査 Single antigen で class I 陽性

(Cw12-DSA 1,501) であり、FCXM-T cell は偽陰性の可能性が示唆されていたが、脱感作後は Flow PRA にて class I・II とともに陰性で抗体産生の所見を認めなかった。

2018 年に東京女子医科大学より DSA 陽性生体腎移植のリスク層別化された脱感作療法のプロトコルのアウトカムについての報告がある<sup>7)</sup>(表 1)。

3 群 (XM-/DSA-, XM-/DSA+, XM+/DSA+) の AMR 発生率 (移植後 90 日以内) はそれぞれ 1.3%, 9.4%, 60.0% と有意差を認めるが、移植腎機能、移植腎生着率には有意差を認めなかった (それぞれ 4 年生着率 96.9%, 97.2%, 85.6%,  $P=0.11$ )、と示されている。このクロスマッチ陽性・DSA 陽性群の内訳は、CDCXM-T cell 陽性が 2 例、FCXM-T cell 陽性が 3 例、FCXM-B cell 陽性が 10 例の計 15 例で、nMFI 20,000 を超える症例も含まれている。脱感作後にはいずれの症例も nMFI の低下を認めているが、DQ-DSA 以外でも 3,000 以上の高い nMFI を示した症例もあった。

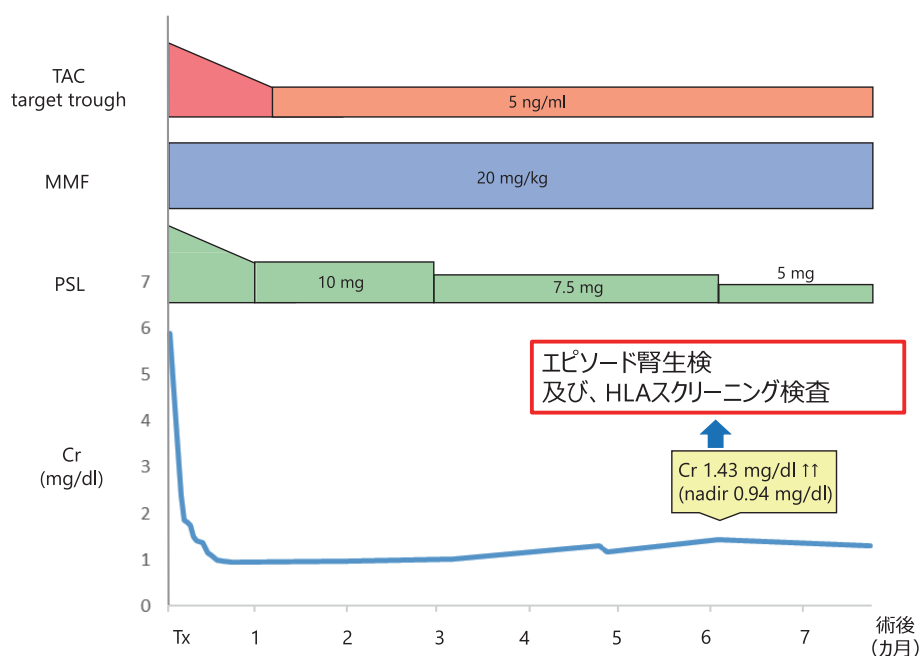


図 5 術後経過② (症例 2)

表 1 生体腎移植 280 症例のリスクに応じた層別化 (2012 年 1 月～2015 年 6 月 東京女子医科大学)

|              | n   | クロスマッチ: XM | DSA | 脱感作療法                |
|--------------|-----|------------|-----|----------------------|
| XM- / DSA- 群 | 229 | 陰性         | 陰性  | なし                   |
| XM- / DSA+ 群 | 36  | 陰性         | 陽性  | PE, リツキシマブ           |
| XM+ / DSA+ 群 | 15  | 陽性         | 陽性  | 高用量 IVIG, PE, リツキシマブ |

※ CDC, FCXM とともに陰性であれば、クロスマッチ陰性

いずれかが陽性であれば、クロスマッチ陽性

FCXM 陽性は、陰性コントロールの median MFI と比べて 10 以上の shift, もしくは 2 倍

※ DSA 陽性は、MFI  $\geq 1,000$

当科の2症例は高用量 IVIG を併用した同様の脱感作によって AMR を発症することなく、腎機能も安定した経過をたどっているが、この報告<sup>7)</sup>でのクロスマッチ陽性・DSA 陽性群では2例が graft loss に至っている。CDCXM 陽性や FCXM-T cell 陽性、MFI 高値症例などの超ハイリスクと考えられる症例も含まれることを考慮すると、クロスマッチ陽性群においては、AMR 発生率の低下や graft loss を避けるために更なる層別化、それに応じた脱感作プロトコルの作成が必要と考えられ、Eculizumab<sup>16)</sup>や Bortezomib<sup>17)</sup>の有用性についての報告もある。

また、移植後に産生される抗体 de novo DSA 症例のうち、HLA classII 抗体を有する症例では有意に移植腎生着率が低下する報告<sup>18)</sup>や、de novo DSA の発生は、HLA-DQ 抗体が高頻度に検出され、chronic AMR と関連する報告<sup>19)</sup>があるが、症例1は de novo DSA ではなく既存抗体としての DQ-DSA 陽性、かつ、術後も高値が続いている点で、今後の経過に注目しつつ、厳重なフォローを継続する。

そして、HLA class I, II 抗体の両方の抗体が陽性の症例では、機能廃絶に陥る率が高いと報告<sup>20)21)</sup>もあり、症例2については、脱感作・移植後に DSA 検出していないものの、慎重なフォローが必要である。

## 結 語

当科にてクロスマッチ陽性の DSA 陽性ハイリスク腎移植2例に対し、高用量 IVIG 併用の脱感作療法を施行し、現在まで拒絶反応を認めていない。

IVIG はクロスマッチ陽性の腎移植における脱感作療法の『game changer』として期待しうる。

## 文 献

- 1) 日本移植学会：2019 臓器移植ファクトブック。  
<http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2019.pdf>
- 2) 日本移植学会 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会. 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版. 東京：メディカルビュー社, 2018
- 3) Orandi, B. J. et al.: Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors. *N. Engl. J. Med.* **374**: 940-50, 2016.
- 4) Orandi, B. J. et al.: Quantifying the risk of incompatible kidney transplantation: a multicenter study. *Am. J. Transplant.* **14**: 1573-80, 2014.
- 5) Dunn, T. B. et al.: Revisiting traditional risk

factors for rejection and graft loss after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* **11**: 2132-43, 2011.

- 6) Haririan, A. et al.: Positive cross-match living donor kidney transplantation: longer-term outcomes. *Am. J. Transplant.* **9**: 536-42, 2009.
- 7) Okada, D. et al.: Outcome of the risk-stratified desensitization protocol in donor-specific antibody-positive living kidney transplant recipients: a retrospective study. *Transpl. Int.* **31**: 1008-17, 2018.
- 8) Gloor, J. M. et al.: Baseline donor-specific antibody levels and outcomes in positive crossmatch kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* **10**: 582-9, 2010.
- 9) Montgomery, R. A. et al.: Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N. Engl. J. Med.* **365**: 318-26, 2011.
- 10) Manook, M. et al.: Post-listing survival for highly sensitised patients on the UK kidney transplant waiting list: a matched cohort analysis. *Lancet.* **389**: 727-34, 2017.
- 11) Bentall, A. et al.: Five-year outcomes in living donor kidney transplants with a positive cross-match. *Am. J. Transplant.* **13**: 76-85, 2013.
- 12) Nikolova, K. A. et al.: Intravenous immunoglobulin up-regulates the expression of the inhibitory Fc  $\gamma$  IIB receptor on B cells. *Immunol. Cell Biol.* **87**: 529-533, 2009.
- 13) Kondo, N. et al.: Suppression of immunoglobulin production of lymphocytes by intravenous immunoglobulin. *J. Clin. Immunol.* **11**: 152-158, 1991.
- 14) Berger, M. et al.: Rapid and reversible responses to IVIG in autoimmune neuromuscular diseases suggest mechanisms of action involving competition with functionally important autoantibodies. *J. Peripher. Nerv. Syst.* **18**: 275-296, 2013.
- 15) 日本臨床腎移植学会 腎移植認定医第16回集中教育セミナー『組織適合性検査の基本と実際(カテグリー5 免疫抑制)』橋口裕樹 2019.2.15
- 16) Stegall, D. M. et al.: Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* **11**: 2405-2413, 2011.
- 17) Woodle, E. S. et al.: Prospective iterative trial of proteasome inhibitor-based desensitization. *Am. J.*

- Transplant. **15**: 101-118, 2015.
- 18) Wiebe, C. et al.: Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am. J. Transplant.* **12**: 1157-1167, 2012.
  - 19) 古澤美由紀ら『腎臓移植後に産生される HLA-DQ 抗体と慢性抗体関連型拒絶反応の関係について』移植 Vol. 52 No. 1: 51-59
  - 20) Mahanty, H. D. et al.: Influence of pretransplant pregnancy on survival of renal allografts from living donors. *Transplantation.* **72**: 228-232, 2001.
  - 21) Campos, E. F. et al.: Post-transplant anti-HLA Class II antibodies as risk factor for late kidney allograft failure. *Am. J. Transplant.* **6**: 2316-2320, 2006.

## DSA-POSITIVE HIGH RISK KIDNEY TRANSPLANTATION

SHINGO NISHIMURA, MOTOO ARAKI, TAKANORI SEKITO, ICHIRO TSUBOI,  
KASUMI YOSHINAGA, SHOGO WATARI, YUKI MARUYAMA, YOSUKE MITSUI,  
RISA KUBOTA, TAKUYA SADAHIRA, TAKEHIRO IWATA, ATSUSHI TAKAMOTO,  
TOMOKO SAKO, KOHEI EDAMURA, KOICHIRO WADA, YASUYUKI KOBAYASHI,  
TOYOHICO WATANABE AND YASUTOMO NASU

Department of Urology, Okayama University Graduate School of Medicine,  
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

### Abstract :

Kidney transplantation is the ideal treatment for end-stage renal disease as renal replacement therapy. Graft survival rate at 5 years is about 97% for living donor kidney transplantation and about 93% for deceased donor kidney transplantation, and high-risk transplantations positive for donor-specific antibody (DSA) are being actively performed. Since December 2019, high-dose intravenous immunoglobulin therapy (Intravenous Immunoglobulins: IVIG) has been covered by insurance as preoperative desensitization in cases of DSA-positive kidney transplantation. There have been many reports on the effectiveness of IVIG therapy overseas and it can be a game changer in Japan too.

We herein bibliographically examine the usefulness of IVIG for DSA-positive patients who underwent preoperative IVIG therapy in our department.

Case 1 is a 69-year-old man with a tertiary transplant. Due to renal failure of unknown primary disease, deceased donor transplantation was performed in a foreign country, but hyperacute rejection was observed during the operation, and the transplanted kidney was immediately removed, and a second kidney was then transplanted. Approximately 12 years after the transplant, the patient was introduced to our department. Approximately 20 years after transplantation, graft loss was diagnosed, and blood group ABO-minor mismatch living donor kidney transplantation of type A (Rh +) to AB (Rh +) was considered, with his wife as the donor. CDCXM was negative for both T and B cells, FCXM was T cell (-), B cell (+), and anti HLA-DQ antibody was strongly positive for Single antigen Flow PRA (nMFI = 23,230). In addition to TAC and PSL, MMF was resumed 6 weeks prior to surgery, and a total of 500 mg of rituximab was administered 3 weeks and 1 week before surgery. Plasma exchange was performed 3 times with DFPP and 1 time with PEX. A total of 5 times, starting from 16 days prior to surgery, a total of 140 g of IVIG was administered and transplantation was performed.

Case 2 is a 71-year-old woman. Due to renal failure caused by IgA nephropathy, the patient consulted our department before induction of HD. ABO blood group-compatible living-donor kidney transplantation of type AB (Rh +) to AB (Rh +) was considered, with her husband as the donor. Her reproductive history entailed three pregnancies and births. CDCXM was negative for both T and B cells, FCXM was T cell (-), B cell (+), and anti HLA-C, DR, and DQ antibody was strongly positive for Single antigen Flow PRA (MFI = ~ 5,000). For immunosuppressive therapy, TAC, MMF and PSL were administered. For preoperative desensitization, a total 500 mg of rituximab was administered 3 weeks and 1 week before surgery Plasma

exchange was performed 3 times with DFPP and 1 time with PEX. A total of 5 times, starting from 16 days prior to surgery, a total of 140 g of IVIG was administered and transplantation was performed.

Both cases have progressed well with good renal function without experiencing rejection even once after the surgery. (Nishinohon J. Urol. **83** : 152-160, 2021)

key words : donor-specific antibody (DSA)-positive kidney transplantation, preoperative desensitization, high-dose intravenous immunoglobulin therapy IVIG

---