
腎移植前の貧血管理の意義

齋藤 満^{*,**}、藤山信弘^{***}、提箸隆一郎^{**}、齋藤拓郎^{**}、嘉島相輝^{**}、山本竜平^{**}、
小泉 淳^{**}、奈良健平^{**}、沼倉一幸^{**}、成田伸太郎^{**}、佐藤 滋^{***}、羽瀨友則^{*,**}
秋田大学医学部附属病院 血液浄化療法部^{*}、同 泌尿器科^{**}、
同 腎疾患先端医療センター^{***}

Significance of management of anemia before kidney transplantation

Mitsuru Saito^{*,**}, Nobuhiro Fujiyama^{***}, Ryuichiro Sagehashi^{**},
Takuro Saito^{**}, Soki Kashima^{**}, Ryohei Yamamoto^{**}, Atsushi Koizumi^{**},
Taketoshi Nara^{**}, Kazuyuki Numakura^{**}, Shintaro Narita^{**},
Shigeru Satoh^{***}, and Tomonori Habuchi^{*,**}
Division of Blood Purification^{*}, Department of Urology^{**},
Center for Kidney Disease and Transplantation^{***}, Akita University Hospital

<緒言>

生体腎移植は待機手術であり、手術日にピークを合わせて様々なリスクを低減化し、考え得る最善の状態です。しかし、社会的背景（ドナーやレシピエントの都合、医療機関側の都合など）や患者因子等によって移植までの期間は変動し、特に先行的腎移植（preemptive kidney transplantation; PEKT）の場合はその準備期間が短いことも多く、リスク評価や治療が不十分となる恐れがある。中でも貧血は短期間での治療が困難な病態であり、その結果、周術期に輸血を施行せざるを得ない症例も多い。腎移植予定の患者は腎性貧血に加え、骨髄抑制や貧血を起こしうる薬剤（免疫抑制薬：ミコフェノール酸モフェチルなどの代謝拮抗薬、降圧薬：アンギオテンシン受容体拮抗薬など）の使用、移植手術時の出血、拒絶反応、感染症などの影響で輸血を要することが多く、諸家の報告¹⁻³⁾では周術期に38.0～64.1%の腎移植レシピエントが輸血を受けたとされている。腎移植レシピエントにおいて輸血は妊娠や移植既往と同様に「感作」となり得るため、ドナー特異的新規抗体（de novo donor specific antibody; de novo DSA）産生やそれに伴う抗体関連型拒絶反応（Antibody mediated rejection; ABMR）の発症リスクとなると報告²⁾されている。

今回、当科における移植後1か月以内の輸血療法の危険因子、およびそれに伴うde novo DSA産生リスクや移植腎予後について検討した。

<対象と方法>

導入療法としてバシリキシマブ併用を開始した2004年7月から2016年12月までの期間に当院で

生体腎移植を受け、移植1年時点でLabscreenによるde novo DSA産生の有無を評価できた241例を対象とした。うち148例（61.4%：輸血有り群）が移植後1か月以内に濃厚赤血球輸血を受けていた。移植後1か月から1年までに濃厚赤血球輸血を受けた症例は21例で、うち19例は移植後1か月以内にも同輸血を受けていた。移植後1か月から1年までに初めて同輸血を受けた症例は2例のみで、うち1例は移植後1年時点でのde novo DSAは陰性であったが移植腎間質線維化／尿細管萎縮により移植後27カ月で移植腎機能が廃絶し血液透析再導入となり、もう1例は急性重症肺炎に伴う全身状態悪化に対する治療として同輸血が行われたが、腎移植後6カ月で死亡した。移植後1年以内に新鮮凍結血漿または血小板濃厚液の輸血を受けた症例は11例で、うち8例は移植後1か月以内、3例は1か月から1年までに同輸血を受けていた。その11例中10例は移植後1か月以内に濃厚赤血球輸血も受けており、残りの1例は前述の急性重症肺炎症例で、移植後1か月以内に血小板濃厚液の輸血を、急性重症肺炎時に濃厚赤血球に加え、新鮮凍結血漿、血小板濃厚液の輸血を受けていた。本検討では術後1か月以内に濃厚赤血球輸血を受けていない症例を輸血無し群（93例：38.6%）と定義した。なお、抗体除去目的の血漿交換（新鮮凍結血漿を40単位使用）は本検討の輸血療法とはせず解析した。

当科では腎移植レシピエントにおける輸血療法の明確な開始基準を設けていないが、基本的には日本赤十字社の輸血開始基準⁴⁾に準拠（Hb<7～8 g/dL）し、腎移植レシピエントの全身状態や移植腎の状況に応じて執刀医・主治医の判断で輸血を施行した。なお、当科では濃厚赤血球輸血を行う際、白血球除去フィルターは使用していない。

<結果>

2群間での背景因子の比較では、輸血有り群は輸血無し群と比較して女性、PEKT症例、免疫学的ハイリスク症例が有意に多く、透析期間が有意に短かった（表1）。また、紹介時（初診時）、入院時、および腎移植前日のHbがそれぞれ有意に低値であった（表1）。2015年版 日本透析医学

表1 輸血有り群と輸血無し群の背景因子の比較（HLA：ヒト白血球抗原、Hb：ヘモグロビン値）

	輸血無し群 (n=93)	輸血有り群 (n=148)	p-value
年齢 (歳)	48.5 ± 11.9	49.3 ± 12.4	0.619
性別 (男性/女性)	72 / 21	81 / 67	< 0.001
原疾患 (腎炎/それ以外)	56 / 37	86 / 62	0.746
原疾患 (糖尿病性腎症/それ以外)	15 / 78	37 / 111	0.103
透析期間 (カ月)	48.5 ± 57.8	33.2 ± 51.0	0.038
先行的腎移植 (%)	9.7 (9 / 93)	25.7 (38 / 148)	0.002
HLAミスマッチ数	3.25 ± 1.63	3.34 ± 1.45	0.661
紹介時Hb (g/dL)	11.3 ± 1.5	10.7 ± 1.7	0.008
腎性貧血ガイドライン達成率 (%)	81.7 (76 / 93)	58.8 (87 / 148)	< 0.001
入院時Hb (g/dL)	11.2 ± 1.5	10.1 ± 1.5	< 0.001
腎性貧血ガイドライン達成率 (%)	74.2 (69 / 93)	48.6 (72 / 148)	< 0.001
入院時Hb - 紹介時Hb (g/dL)	-0.12 ± 1.76	-0.63 ± 1.77	0.032
移植前日Hb (g/dL)	11.2 ± 1.2	9.9 ± 1.4	< 0.001
免疫学的ハイリスク (%)	21.5 (20 / 93)	36.5 (54 / 148)	0.014

会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン⁵⁾では、血液透析患者は10g/dL以上12g/dL未満、腹膜透析患者は11g/dL以上13g/dL未満、成人の保存期慢性腎臓病患者は11g/dL以上13g/dL未満、を推奨しているが、輸血有り群では輸血無し群と比較して紹介時（初診時）、入院時に同ガイドラインの推奨値を達成している症例が有意に少なかった（表1）。

入院前のエリスロポエチン製剤の投与量が明らかな血液維持透析症例に限定した検討でも同様の結果であった（表2）。腎性貧血ガイドライン未達成の51例のうち、37例（72.5%）が保険で投与できる最大量のエリスロポエチン製剤を投与していなかったが、その割合には両群間で有意差は見られなかった（表2）。

表2 維持血液透析症例（177例）での輸血有り群と輸血無し群の背景因子の比較（HLA：ヒト白血球抗原、Hb：ヘモグロビン値、ESA：エリスロポエチン製剤）

	輸血無し群 (n=80)	輸血有り群 (n=97)	p-value
年齢 (歳)	49.1 ± 11.5	50.0 ± 11.8	0.78
性別 (男性/女性)	61 / 19	57 / 40	0.014
原疾患 (腎炎/それ以外)	52 / 28	58 / 39	0.48
原疾患 (糖尿病性腎症/それ以外)	13 / 67	24 / 73	0.17
透析期間 (カ月)	53.5 ± 58.9	45.0 ± 57.0	0.34
HLAミスマッチ数	3.29 ± 1.61	3.00 ± 1.42	0.96
紹介時Hb (g/dL)	11.2 ± 1.6	10.8 ± 1.8	0.077
腎性貧血ガイドライン達成率 (%)	82.5 (66 / 80)	68.0 (66 / 97)	0.028
入院時Hb (g/dL)	11.2 ± 1.5	10.4 ± 1.5	< 0.001
腎性貧血ガイドライン達成率 (%)	78.8 (63 / 80)	63.9 (62 / 97)	0.031
入院時Hb - 紹介時Hb (g/dL)	-0.04 ± 1.85	-0.42 ± 1.96	0.19
腎性貧血ガイドライン未達成例のうち、ESA製剤を保険で投与できる最大量投与例の割合 (%)	29.4 (5 / 17)	26.5 (9 / 34)	0.82
移植前日Hb (g/dL)	11.2 ± 1.2	10.3 ± 1.3	< 0.001
免疫学的ハイリスク (%)	25.0 (20 / 80)	39.2 (38 / 97)	0.046

表3 免疫学的ハイリスク症例と通常リスク症例での入院時および移植前日のヘモグロビン値の比較（Hb：ヘモグロビン値）

	入院時	移植前日	p-value
免疫学的リスクが高くない症例のHb (g/dL)	10.5 ± 1.6	10.6 ± 1.5	0.61
免疫学的ハイリスク症例のHb (g/dL)	10.5 ± 1.5	10.0 ± 1.3	0.033
p-value	0.70	0.004	

表4 腎移植後1年経過時点でのde novo DSA発現率（de novo DSA：ドナー特異的新規抗体）

	輸血無し群 (n=93)	輸血有り群 (n=148)	p-value
腎移植1年経過時点でのde novo DSA発現率 (%)	1.1 (1 / 93)	5.4 (8 / 148)	0.084

表5 輸血療法施行の危険因子（HLA：ヒト白血球抗原、Hb：ヘモグロビン値、OR：オッズ比、CI：信頼区間）

	Univariate			Multivariate		
	OR	95%CI	p-value	OR	95%CI	p-value
年齢 (50歳 vs. 51歳以上)	0.948	0.564 - 1.593	0.840			
性別 (女性 vs. 男性)	2.685	1.497 - 4.817	0.001	2.311	1.192 - 4.481	0.013
原疾患 (腎炎 vs. それ以外)	0.916	0.540 - 1.554	0.746			
糖尿病 (有り vs. 無し)	1.733	0.890 - 3.374	0.106	2.004	0.917 - 4.386	0.081
透析期間 (24カ月未満 vs. 24カ月以上)	1.656	0.978 - 2.801	0.060			
先行的腎移植 vs. 維持透析	3.224	1.478 - 7.034	0.003	3.153	1.263 - 7.868	0.014
HLAミスマッチ数 (4-6 vs. 1-3)	1.103	0.652 - 1.866	0.716			
移植前日Hb (11 g/dL未満 vs. 11 g/dL以上)	5.780	3.268 - 10.204	< 0.001	4.878	2.604 - 9.091	< 0.001
免疫学的ハイリスク	2.097	1.154 - 3.810	0.015	1.831	0.922 - 3.637	0.084
移植時出血 (300 mL未満 vs. 300 mL以上)	2.719	1.586 - 4.659	< 0.001	3.296	1.738 - 6.250	< 0.001

免疫学的リスクが通常リスクの症例と比較してハイリスク症例では、入院時のHb値は同等であったのに対し、腎移植前日のHb値は有意に低くなっていた（表3）。また、ハイリスク症例では入院中にHb値が有意に低下していた（表3）。

移植後1年経過時点でのde novo DSA発現率は輸血有り群で8例（5.4%）、輸血無し群で1例（1.1%）と有意差を認めなかった（ $p=0.084$ ）ものの、輸血有り群で多い傾向が見られた（表4）。

本検討における輸血療法施行の危険因子は、単変量解析では女性、PEKT症例、移植前日Hb 11 g/dL未満、免疫学的ハイリスク症例、移植時出血300mL以上、多変量解析では女性、PEKT症例、移植前日Hb 11g/dL未満、移植時出血300mL以上が独立した危険因子であった（表5）。

2群間での移植腎生着率の比較では有意差を認めなかった（ $p=0.095$ ）ものの、輸血無し群と比較して輸血有り群で生着率が低い傾向が見られた（図1）。

腎移植手術時の出血量と輸血率の検討では、当然のことながら出血量が多くなるにつれて輸血率も高くなる傾向にあったが、出血が300mL未満の症例でも約半数で輸血を要していた（図2）。

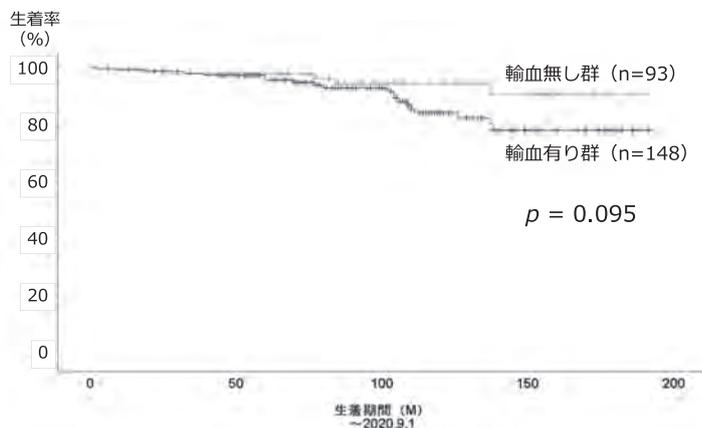


図1 Kaplan-Meier法での移植腎生着率の比較

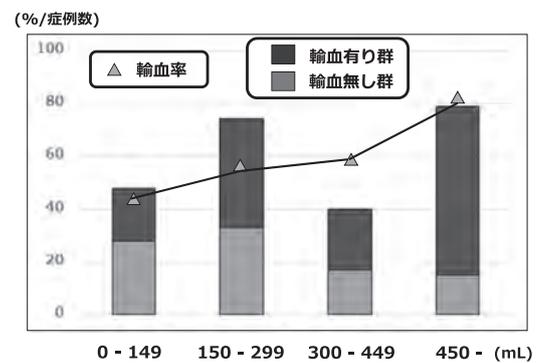
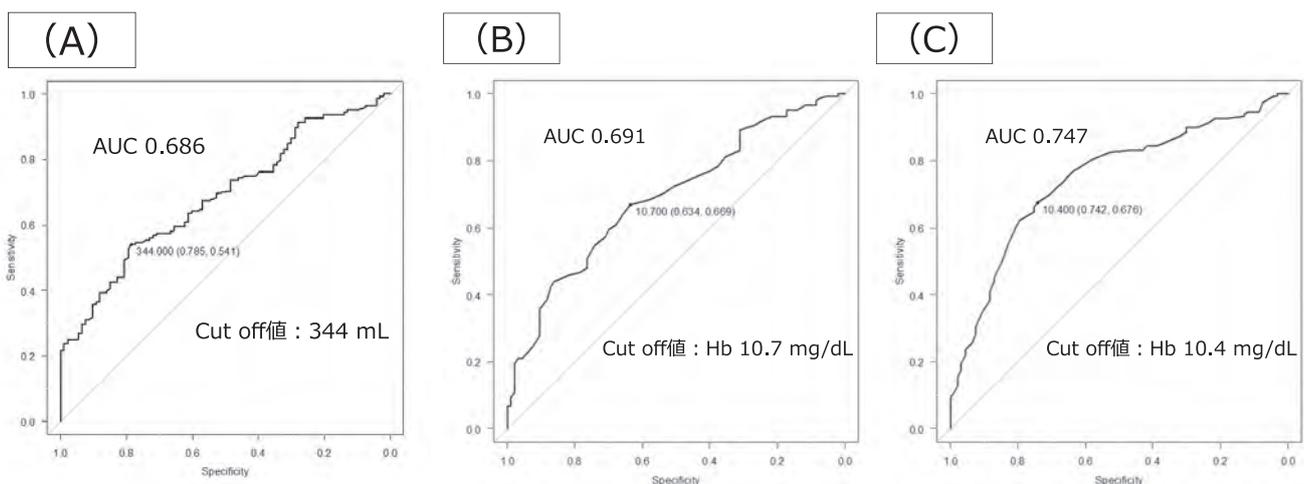


図2 腎移植時の出血量と輸血率



腎移植手術時の出血量と輸血療法施行のROC曲線での評価。感度78.5%、特異度54.1%、cut off値が344mLでAUC 0.686であった。

入院日のHb値と輸血療法施行のROC曲線での評価。感度63.4%、特異度66.9%、cut off値が10.7g/dLでAUC 0.691であった。

腎移植前日のHb値と輸血療法施行のROC曲線での評価。感度74.2%、特異度67.6%、cut off値が10.4g/dLでAUC 0.747であった。

図3 腎移植時の出血量・Hb値と輸血療法施行のROC曲線での評価
(Hb：ヘモグロビン値、ROC：Receiver Operating Characteristic、AUC：Area Under the Curve)

腎移植時の出血量と輸血療法施行とのROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線での評価では感度78.5%、特異度54.1%、cut off値が344mLでAUC (Area Under the Curve) 0.686であった (図3 A)。入院時Hb値と輸血療法施行とのROC曲線での評価では感度63.4%、特異度66.9%、cut off値が10.7g/dLでAUC 0.691 (図3 B)、腎移植前日Hb値と輸血療法施行とのROC曲線での評価では感度74.2%、特異度67.6%、cut off値が10.4g/dLでAUC 0.747であった (図3 C)。

<考察>

腎移植レシピエントへの輸血は感作となり、一般にde novo DSA産生リスクは上昇すると考えられている。その根拠として、単球や血小板、赤血球の膜表面上にも低レベルではあるがHLA抗原が発現しており、濃厚赤血球などの輸血製剤を照射の上、白血球除去フィルターを使用してもそれらを全て取り除くことは出来ないため、と報告^{6,7)}されている。腎移植レシピエントにおける周術期 (~腎移植後1年) の輸血でde novo DSA産生リスクは上昇しないとする報告¹⁾も見られるが、リスクが上昇するという報告^{2,3)}が多く、後者の論調が優勢である。従って輸血を行う場合は、その腎移植レシピエントとHLAが適合した輸血製剤を使用することが望ましい^{8,9)}が、移植手術時にその必要充分量を確保することは現実的には困難である。

De novo DSAが産生されるとABMRが発生しやすくなり、移植腎の長期生着に悪影響を及ぼす^{10,11)}ことはもはや周知の事実である。腎移植周術期の輸血によりABMRの発生リスクが上昇するという報告²⁾と上昇しないという報告³⁾とがあるが、前述の理論から考えれば前者の主張が優勢であろう。輸血を行うにしても免疫抑制下で行った方が感作のリスクは低下するとの意見⁸⁾もあり、腎移植前にすでに貧血を認め、周術期の輸血が回避できない場合には、免疫抑制療法開始後に輸血を行った方が感作のリスクは低減できるものと考ええる。

当科の周術期における腎移植レシピエントに対する輸血の割合は61.4%で諸家の報告¹⁻³⁾と同等であったが、術中出血が300mL未満にもかかわらずその約半数の症例で輸血を要しており (図2)、入院時にすでに貧血を呈している症例が多いことを示している。本検討における輸血の危険因子の検討では女性、PEKT症例、移植前日Hb 11g/dL未満、移植時出血300mL以上、が独立した危険因子であり、このうち最も介入しやすい因子は移植前日Hb 11g/dL未満である。入院時に腎性貧血治療ガイドライン⁵⁾の推奨値に達していなかった維持血液透析症例51例のうち、エリスロポエチン製剤を保険で投与できる最大量を投与していたのは14例 (27.5%) のみであった (表2) ことから、積極的介入によって貧血を改善できる可能性が十分にあったと考える。また本検討におけるPEKT症例では、初診時 (紹介時) から移植日までの期間の平均は約190日であり (data not shown)、エリスロポエチン製剤を使用してHbを上昇させるには十分な期間と考える。それでも準備期間が不足する場合はPEKTに拘らず、透析導入してエリスロポエチン製剤を使用してHbを十分に上昇させてから腎移植を行うことも考慮されて良いと考える。Okumiら¹²⁾は、短期間 (平均2年程度) の透析療法を受けた症例とPEKT症例でのpropensity score matchさせたコホートの腎移植後成績を比較した結果、移植腎予後、移植後心血管系合併症発生率は同等で、短期間の透析療法を受けても不利にはならないと報告している。

また、本検討における免疫学的ハイリスクレシピエントでは脱感作療法（抗体除去やリツキサン投与、免疫抑制薬の術前長期投与など）の影響で入院中に平均約0.5g/dLのHb低下を認めた（表3）。ROC解析で手術前日のHb 10.4g/dLが輸血療法施行のcut off値であったこと（図3C）を考慮すると、この症例群でできるだけ輸血を回避するためには入院時にHb 11g/dL程度としておく必要があると考える。「Hb 11g/dL」は血液透析、腹膜透析、保存期、いずれにおいても腎性貧血治療ガイドライン⁵⁾では推奨値とされている値である。本検討では入院時にHb 11g/dL以上の症例で輸血を施行したのは94例中44例（46.8%）であったのに対し、Hb 11g/dL未満で輸血を施行したのは147例中104例（70.7%）であったことから、入院時に11g/dLを達成することで約25%の症例が輸血を回避できる計算になる。腎移植レシピエントが女性の場合、月経などで鉄欠乏性貧血を合併し易い背景に加え、妊娠歴が感作となり免疫学的ハイリスク症例も多くなることが腎移植周術期の輸血療法施行のリスクを上昇させていると考えられることから、特に女性では腎移植目的の入院時にHb 11g/dL以上を達成しておくべきと考える。

本検討では輸血を行うことでde novo DSA産生リスクや移植腎生着期間などの移植成績が悪化する傾向にあったこと、また、そもそも感染症やアレルギー発生のリスク、医療コストの問題もあることなどから、輸血は可能な限り回避すべきであることに疑いの余地は無い。もちろん周術期の出血量をできるだけ少なくする努力もまた極めて重要であることを付け加えたい。

本検討のlimitationとしては、症例数が少ないこと、輸血開始の明確な基準がなく医師の裁量に任されていること、エリスロポエチン抵抗性の有無の評価を行っていないこと、免疫抑制薬の薬物動態や拒絶治療の有無などを考慮していないこと、などが挙げられる。

<結語>

輸血療法はde novo DSA産生、ひいては移植腎の長期生着にも影響する可能性がある。輸血療法を回避するために、腎移植を検討している症例では移植術前Hbを11g/dL程度まで上昇させておくべきと考えた。

<利益相反の開示>

本論文の掲載内容に関して開示すべきCOIはございません。

<文献>

1. Scornik JC, Schold JD, Bucci M, et al.: Effects of blood transfusions given after renal transplantation. *Transplantation* 87: 1381-1386, 2009.
2. Filder S, Swaminathan R, Lim W, et al.: Peri-operative third party red blood cell transfusion in renal transplantation and the risk of antibody-mediated rejection and graft loss. *Transplant Immunol* 29: 22-27, 2013.
3. Ferrandiz I, Congy-Jolivet N, Del Bello A, et al.: Impact of Early Blood Transfusion After Kidney Transplantation on the Incidence of Donor-Specific Anti-HLA

-
- Antibodies. *Am J Transplant* 16: 2661-2669, 2016.
4. 日本赤十字社 輸血情報 「血液製剤の使用指針」の改定について
www.jrc.or.jp/mr/relate/info/pdf/yuketsuj_1705-153.pdf.
 5. 2015年版 日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. : 透析会誌 49 : 89-158, 2016.
 6. Karpinski M, Pochinco D, Dembinski I, et al.: Leukocyte reduction of red blood cell transfusions does not decrease allosensitization rates in potential kidney transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 15: 818-824, 2004.
 7. Balasubramaniam GS, Morris M, Gupta A, et al.: Allosensitization rate of male patients awaiting first kidney grafts after leuko-depleted blood transfusion. *Transplantation* 93: 418-422, 2012.
 8. Scornik JC, Meier-Kriesche HU.: Blood transfusions in organ transplant patients: mechanisms of sensitization and implications for prevention. *Am J Transplant* 11: 1785-1791, 2011.
 9. Magee BA, Martin J, Cole MP, et al.: Effects of HLA-matched blood transfusion for patients awaiting renal transplantation. *Transplantation* 94: 1111-1116, 2012.
 10. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al.: Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant* 12: 1157-1167, 2012.
 11. Lachmann N, Terasaki PI, Budde K, et al.: Anti-human leukocyte antigen and donor-specific antibodies detected by luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 87: 1505-1513, 2009.
 12. Okumi M, Sato Y, Unagami K, et al.: Preemptive kidney transplantation: a propensity score matched cohort study. *Clin Exp Nephrol* 21: 1105-1112, 2017.