
近代的免疫抑制プロトコル下における 腎移植患者の帯状疱疹の危険因子の検討

提箸隆一郎、齋藤 満、青山 有、山本竜平、藤山信弘*、加賀谷英彰**、柳下博信**
小林瑞貴、嘉島相輝、奈良健平、沼倉一幸、成田伸太郎、羽瀨友則
秋田大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学講座、
秋田大学医学部附属病院 腎疾患先端医療センター*、同 薬剤部**

Risk factors for Herpes Zoster in kidney transplant recipients under modern immunosuppressive protocol including mTOR inhibitor

Ryuichiro Sagehashi, Mitsuru Saito, Yu Aoyama, Ryohei Yamamoto,
Nobuhiro Fujiyama*, Hideaki Kagaya**, Hironobu Yagishita**,
Mizuki Kobayashi, Soki Kashima, Taketoshi Nara,
Kazuyuki Numakura, Shintaro Narita, and Tomonori Habuchi
Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine,
Center for Kidney Disease and Transplantation*,
and Department of Pharmacy**, Akita University Hospital

<緒言>

腎移植臨床登録集計報告によると、2012年に施行された生体腎移植のうち、ABO血液型不適合症例の割合は25.0%、70歳以上のレシピエントの割合は2.1%であったのに対し、2021年は29.2%、6.1%とそれぞれ増加していた^{1,2)}。強力な免疫抑制を要する症例や高齢者への腎移植需要が高まっており、日和見感染症の発生頻度が上昇する可能性がある。

日和見感染症の一つである帯状疱疹は、腎移植患者では移植後1年以内の発症が最多であり、その発症率は11–15%と報告されている^{3,4)}。帯状疱疹の皮疹内には大量のウイルス粒子が含まれており、ヒト–ヒト感染源となり得ることに加え、乾燥にも強く空気感染を起こし得る⁵⁾。外来待合室などで腎移植患者間での感染拡大リスクが懸念される疾患であるにもかかわらず、2019年まで本邦で接種可能なワクチンは生ワクチンのみであった。

シングリックス®はVaricella-Zoster virus (VZV) 表面蛋白の一部 (VZV gE抗原) を抗原とした組換えワクチン (非生ワクチン) であり、本邦では2020年1月より接種可能となった。米国移植学会における、「固形臓器移植レシピエントへのワクチン接種に関するガイドライン」では、従来の生ワクチンは免疫抑制状態下で感染症が誘発される恐れがあるため移植後の接種は推奨されないのに対し、シングリックス®は移植の前後、両方で接種が推奨されている⁶⁾。また、米国の疾病

対策予防センター（CDC）のガイドラインにおいても、固形臓器移植前に接種できなかった症例では、移植後遅くとも6-12ヶ月以内の接種が推奨されている⁷⁾。日本臨床腎移植学会もHP上で、腎移植患者へのシングリックス®の接種を促している⁸⁾。しかしながら、シングリックス®の接種は2回で約40,000円程度と比較的高額であること、また主な副反応として疼痛や筋肉痛、疲労等も報告されている^{9,10)} ことなどから、帯状疱疹の発症リスクの高い症例群への接種がより合理的と考える。

当院では2004年7月から2013年9月まで、タクロリムス（TAC）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、プレドニゾロン（PSL）、バシリキシマブ（BX）の4剤で導入・維持する、いわゆる近代的免疫抑制プロトコルを採用し、腎移植を施行してきた。この期間における帯状疱疹の検討では、「強力な免疫抑制プロトコル」が移植後VZV感染症の独立した危険因子³⁾であった。2013年10月以降は、移植2週後よりmammalian target of rapamycin（mTOR）阻害薬のエベロリムスを追加し、TAC、MMFを減量した上で、原疾患に応じてPSLを漸減・中止する新たなプロトコルを採用している（図1）。mTOR阻害薬導入後の新たな免疫抑制プロトコル下における帯状疱疹の危険因子について、後方視的に検討した。

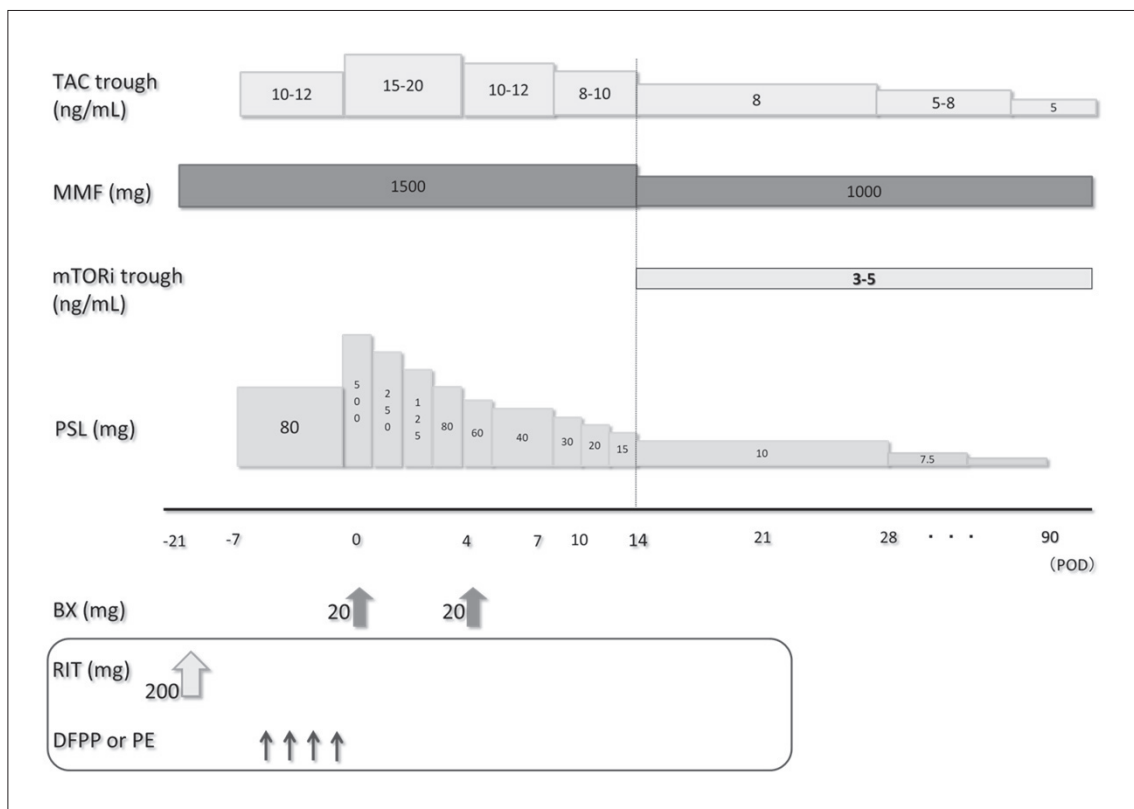


図1 2013年10月以降の秋田大学における免疫抑制プロトコル

プレドニゾロンについては再発性腎炎の予防が必要な症例を除き、漸減・中止している。

TAC: tacrolimus, MMF: mycophenolate mofetile, mTORi: mammalian target of rapamycin inhibitor, PSL: prednisolone, BX: basiliximab, RIT: rituximab, DFPP: double filtration plasmapheresis, PE: plasma exchange, POD: post-operative day.

<対象と方法>

2013年10月から2021年3月の期間において、当院で腎移植術を施行したレシピエント152例のうち、観察期間が1年未満であった8例を除いた144例を対象とした。

当科の免疫抑制プロトコルを図1に示す。免疫学的ハイリスク症例（ABO血液型不適合例、ドナー特異的抗HLA抗体陽性例など）に対しては、移植1-3週前にリツキシマブ（RIT）200mgを単回投与し、必要に応じて抗体除去療法を施行した。T細胞性拒絶反応発症時はステロイドパルス療法を施行し、また、抗体関連拒絶反応発症時は抗体除去療法や低容量（100mg/kg） γ グロブリンの投与などを行った。VZV感染症の治療はアシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビル、アメナメビルの内服又は静注、またはピダラビンの静注もしくは外用剤塗布などを行い、免疫抑制薬を適宜減量した。

移植前の因子としてレシピエントの年齢や性別、透析期間、血液型適合性、RIT投与の有無、糖尿病の有無、抗VZV-IgG抗体価（EIA法）などを、移植後の因子としてステロイドパルス療法やサイトメガロウイルス（CMV）に対するバルガンシクロビル予防投与、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン製剤（ATG）投与、CMV感染、移植腎生着期間、移植後1ヶ月・半年・1年時点の免疫抑制薬（TAC、MMF、mTOR阻害薬）の薬物動態などを比較検討した。また、腎移植後1年までに帯状疱疹を発症した症例のうち、発症前後の抗VZV-IgG抗体価を測定できた9例で、腎移植前の抗体価と比較・検討した。移植後1ヶ月から半年までに帯状疱疹を発症した5例では、移植後1ヶ月または3ヶ月時点の抗体価を発症前、移植後半年時点の抗体価を発症後の抗体価とした。また、移植後半年から1年までに帯状疱疹を発症した4例では、移植後半年時点の抗体価を発症前、移植後1年時点の抗体価を発症後の抗体価とした。

統計処理は、背景因子と臨床結果の比較ではカイ二乗検定とマンホイットニーU検定を、移植腎生着期間の比較ではKaplan-Meier法で生存曲線を作成してログランク検定を用いた。帯状疱疹発症の危険因子の検討ではロジスティック回帰分析を用いて解析した。いずれの統計処理も $p < 0.05$ を有意とした。

<結果>

表1に対象患者のcharacteristicsを示す。対象患者144例のうち、帯状疱疹を発症した症例は21例（14.6%）であった。対象患者の年齢の中央値は53歳で、男性が86例、女性が58例であった。観察期間の中央値は1,076（627-1,845）日であった。透析期間の中央値は7ヶ月（0-42）で、先行的腎移植症例は67例（46.5%）であった。献腎移植が4例、生体腎移植が140例で、RITを投与した症例は69例（47.9%）であった。移植前に糖尿病を罹患していた症例は45例（31.3%）で、移植前の抗VZV-IgG抗体価の中央値は20.3であった。なお、抗VZV-IgG抗体価陰性症例（抗体価 < 2.0 ）は1例のみで、観察期間中に帯状疱疹の発症を認めなかった。ステロイドパルス療法は57例（39.6%）、バルガンシクロビル予防投与は7例（4.9%）、ATG投与は8例（5.6%）に施行され、CMV感染は56例（38.9%）にみられた（表1）。

表1 対象患者の背景

| | |
|-------------------------|-------------------|
| 年齢, 中央値(歳)(四分位) | 53(44 - 62) |
| 男:女 | 86 : 58 |
| 観察期間中央値, 日(四分位) | 1076(627 - 1845) |
| 透析期間中央値, 月(四分位) | 7(0 - 42) |
| PEKT, n(%) | 67(46.5) |
| ABO血液型不適合, n(%) | 38(26.4) |
| リツキシマブ投与, n(%) | 69(47.9) |
| 献腎: 生体腎 | 4 : 140 |
| 移植時糖尿病, n(%) | 45(31.3) |
| 術前抗VZV-IgG抗体価, 中央値(四分位) | 20.3(13.0 - 29.3) |
| ステロイドパルス療法, n(%) | 57(39.6) |
| VGCV予防投与, n(%) | 7(4.9) |
| ATG投与, n(%) | 8(5.6) |
| CMV感染, n(%) | 56(38.9) |
| 带状疱疹の発症, n(%) | 21(14.6) |

PEKT: preemptive kidney transplantation,
 VZV: Varicella-Zoster virus, VGCV: valganciclovir,
 CMV: cytomegalovirus,
 ATG: anti-human thymocyte immunoglobulin, rabbit.

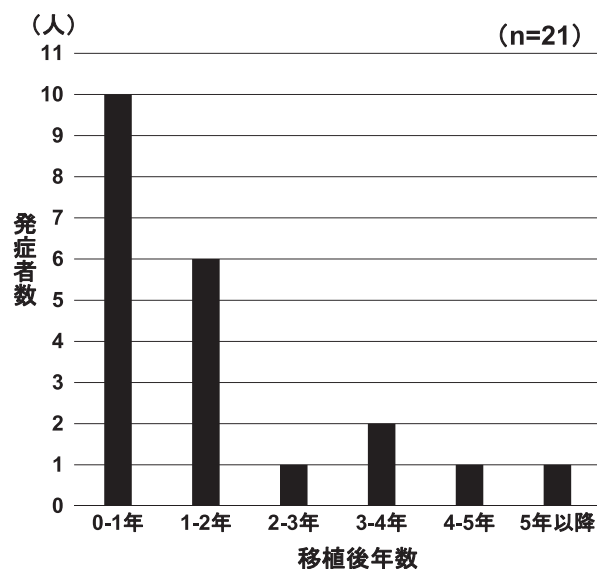


図2 带状疱疹の発症時期
 移植後1年以内の発症が最も多かった(21例中10例、47.6%)

移植から带状疱疹発症までの期間の中央値は251(28-505)日で、移植後1年以内の発症が最も多かった(n=10、47.6%)(図2)。带状疱疹で入院加療を要した症例は4例で、汎発性带状疱疹を1例に認めたもののVZV髄膜炎への進展はなかった。なお、本検討の対象患者で移植前後にVZVワクチンを接種した症例はなかった。

表2 带状疱疹発症群と非発症群の比較

| | 带状疱疹発症群 (n=21) | 带状疱疹非発症群 (n=123) | p |
|-------------------------|-------------------|---------------------|--------------|
| 移植時年齢, 中央値(四分位) | 58(54 - 65) | 52(44 - 62) | 0.041 |
| 男女比 | 11 : 10 | 75 : 48 | 0.616 |
| 観察期間中央値, 日(四分位) | 981(632 - 1590) | 1149(624 - 1856) | 0.504 |
| 透析期間中央値, 月(四分位) | 0(0-43) | 8(0-40) | 0.661 |
| PEKT, n(%) | 11(52.4) | 56(45.5) | 0.730 |
| ABO血液型不適合, n(%) | 10(47.6) | 28(22.8) | 0.033 |
| 2次移植, n(%) | 0(0) | 10(8.1) | 0.373 |
| リツキシマブ投与, n(%) | 13(61.9) | 56(45.5) | 0.249 |
| 献腎: 生体腎 | 0 : 21 | 4 : 119 | 0.905 |
| 移植時糖尿病, n(%) | 3(14.3) | 42(34.1) | 0.119 |
| 術前抗VZV-IgG抗体価, 中央値(四分位) | 24.2(14.2 - 30.3) | 20.1(12.8 - 29.3) | 0.430 |
| ステロイドパルス療法, n(%) | 8(38.1) | 49(39.8) | 1 |
| VGCV予防投与, n(%) | 0(0) | 7(5.7) | 0.567 |
| ATG投与, n(%) | 1(4.8) | 7(5.7) | 1 |
| CMV感染, n(%) | 5(23.8) | 51(41.5) | 0.197 |

PEKT: preemptive kidney transplantation, VZV: Varicella-Zoster virus, VGCV: valganciclovir, CMV: cytomegalovirus,
 ATG: anti-human thymocyte immunoglobulin, rabbit.

表2に带状疱疹発症群と非発症群との比較を示す。带状疱疹発症群では移植時年齢が有意に高く、ABO血液型不適合移植の割合が有意に多かった。移植後1ヶ月・半年・1年時点において、い

れの薬剤でも両群間での薬物動態の差異を認めなかった（表3）。また、両群間で生着率に差を認めなかった（図3）。帯状疱疹発症リスクについての単変量・多変量解析では「レシピエントの移植時年齢が60歳以上かつABO血液型不適合」が独立した危険因子であった（表4）。

表3 帯状疱疹発症群と非発症群における薬物動態の比較

| | 帯状疱疹発症群 (n=21) | 帯状疱疹非発症群 (n=123) | p |
|---|-------------------|---------------------|-------|
| 移植後1ヶ月時点 | | | |
| TAC AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL),中央値(四分位) | 266(222 - 321) | 284(233 - 327) | 0.490 |
| MPA AUC ₀₋₁₂ (μg•hr/mL),中央値(四分位) | 40(32 - 97) | 42(27 - 57) | 0.639 |
| mTORi AUC ₀₋₁₂ (ng•hr/mL),日(四分位) | 60(45 - 64) | 52(45 - 67) | 0.576 |
| 移植後半年時点 | | | |
| TAC AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL),中央値(四分位) | 199(174 - 227) | 192(161 - 223) | 0.385 |
| MPA AUC ₀₋₁₂ (μg•hr/mL),中央値(四分位) | 37(30 - 54) | 31(24 - 45) | 0.139 |
| mTORi AUC ₀₋₁₂ (ng•hr/mL),日(四分位) | 71(52 - 84) | 62(50 - 77) | 0.536 |
| 移植後1年時点 | | | |
| TAC AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL),中央値(四分位) | 163(130 - 207) | 172(149 - 201) | 0.446 |
| MPA AUC ₀₋₁₂ (μg•hr/mL),中央値(四分位) | 40(20 - 54) | 36(24 - 50) | 0.986 |
| mTORi AUC ₀₋₁₂ (ng•hr/mL),日(四分位) | 55(50 - 62) | 59(51 - 81) | 0.182 |

TAC: tacrolimus, MPA: Mycophenolic acid, mTORi: mammalian target of rapamycin inhibitor, AUC: area under the curve concentration-time curve.

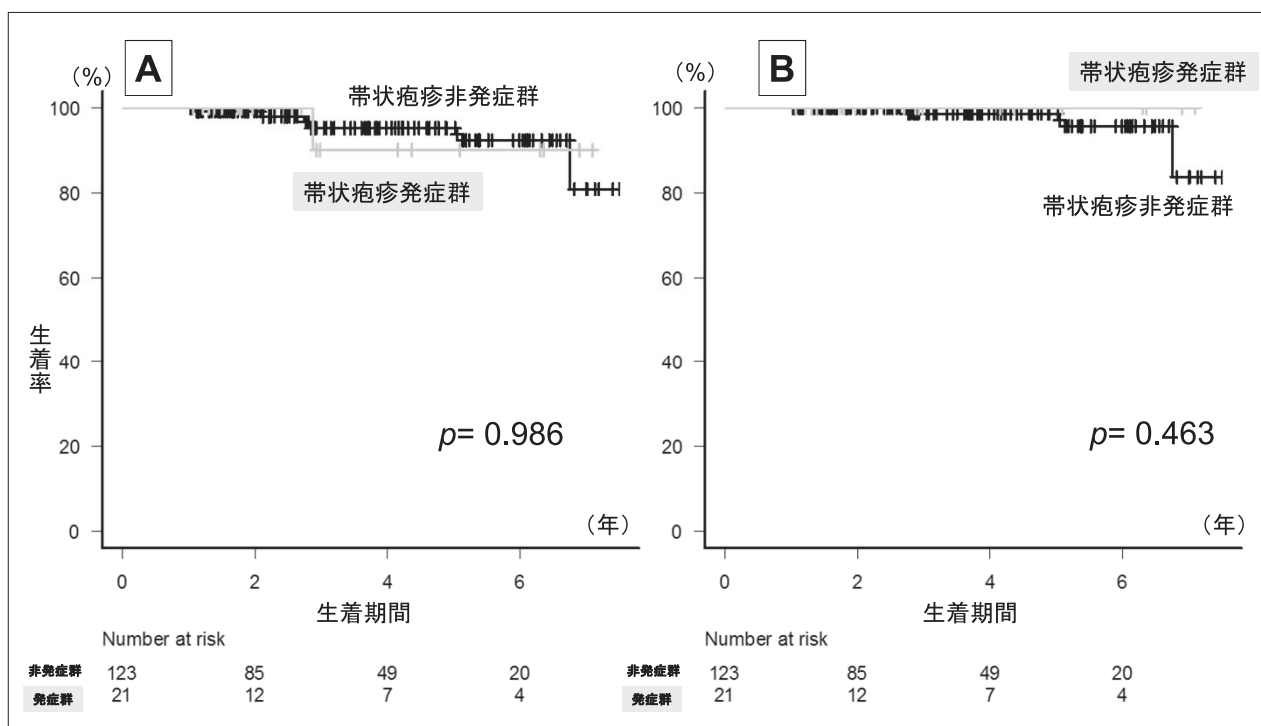


図3 帯状疱疹発症群と非発症群の移植腎生着率の比較

A : overall graft survival, B : death-censored graft survival.

縦軸：生着率(%)、横軸：移植後経過期間(年)

表4 帯状疱疹の危険因子

| | 【単変量】 | | | 【多変量】 | | |
|-----------------------------|-----------------------|--------------|--------------|-----------------------|---------------|--------------|
| | 95%CI | OR | p | 95%CI | OR | p |
| 移植時年齢 ≥ 60歳 | 0.677 – 4.490 | 1.740 | 0.250 | 0.557 – 4.010 | 1.500 | 0.425 |
| 男性 | 0.278 – 1.780 | 0.704 | 0.459 | | | |
| PEKT | 0.521 – 3.330 | 1.320 | 0.561 | | | |
| 透析期間 ≥ 7か月 | 0.320 – 2.050 | 0.811 | 0.658 | | | |
| ABO血液型不適合 | 1.190 – 8.010 | 3.080 | 0.021 | 0.801 – 11.200 | 2.990 | 0.103 |
| 献腎移植 | 0.000 – Infinity | < 0.001 | 0.990 | | | |
| リツキシマブ投与 | 0.752 – 5.020 | 1.940 | 0.170 | 0.252 – 3.550 | 0.947 | 0.935 |
| 移植前DM | 0.210 – 1.180 | 0.321 | 0.082 | | | |
| mPSL pulse therapy | 0.359 – 2.410 | 0.929 | 0.880 | 0.339 – 2.440 | 0.910 | 0.852 |
| VGCV予防投与 | 0.000 – Infinity | < 0.001 | 0.992 | | | |
| ATG投与 | 0.097 – 7.100 | 0.829 | 0.864 | | | |
| CMV感染 | 0.152 – 1.280 | 0.441 | 0.133 | | | |
| 抗VZV-IgG抗体価 ≤ 20 | 0.300 – 1.940 | 0.762 | 0.569 | | | |
| 移植時年齢 ≥ 60歳 かつ ABO血液型不適合 | 1.310 – 12.600 | 4.070 | 0.015 | 1.000 – 13.400 | 3.660* | 0.049 |

PEKT: preemptive kidney transplantation, VGCV: valganciclovir, CMV: cytomegalovirus, ATG: anti-human thymocyte immunoglobulin, rabbit, VZV: Varicella-Zoster virus.

※ 「移植時年齢60歳以上かつABO血液型不適合移植」の多変量解析については、RIT投与とステロイドパルス療法の有無の3項目で多変量解析を行った。

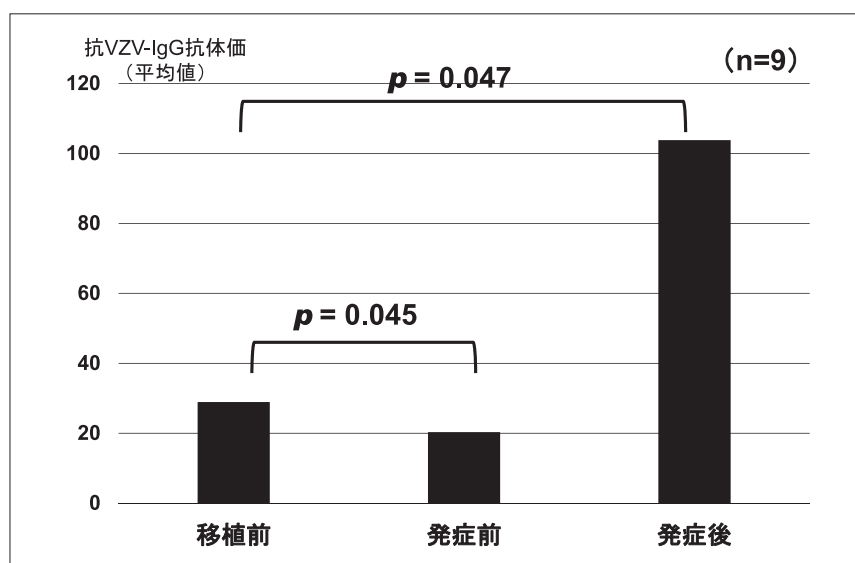


図4 帯状疱疹発症前後の抗VZV-IgG抗体価の推移 (n = 9)

VZV: Varicella-Zoster virus.

帯状疱疹発症前後の抗VZV-IgG抗体価の検討では、腎移植前の抗体価と比較して、帯状疱疹発症前の抗体価は有意に低下しており、帯状疱疹発症後の抗体価は腎移植前と比較して有意に上昇していた (図4)。

<考察>

腎移植患者の帯状疱疹の発症率は11–15%で1年以内の発症が最多とされる^{3,4)}が、本検討での発症率は14.6%で移植後1年以内の発症が最多であり、既報と同様の結果であった。腎移植患者の帯状疱疹の危険因子として、高齢レシピエントや女性、強力な免疫抑制プロトコル、VGCV予

防投与なし、献腎移植、などが報告されている^{3,4,5)}。本検討では、レシピエントの移植時年齢が60歳以上かつABO不適合移植である場合、帯状疱疹発症リスクの有意な上昇を認め、レシピエントの年齢や強力な免疫抑制プロトコルと帯状疱疹発症との関連性が示唆された。

ヒトは加齢に伴う胸腺機能の低下により、T細胞数の減少やその働き自体も老化することが知られているが¹¹⁾、この現象は結果としてVZVに特異的な細胞性免疫の低下をもたらし、帯状疱疹発症に促進的に作用する¹²⁾と考えられる。18歳以上の腎移植患者におけるシングリックス[®]の有効性を調査した第Ⅲ相試験では、移植後1年までの帯状疱疹の発症率はプラセボ群が5.3%、ワクチン接種群が2.3%と報告されており、ワクチン接種により発症率が半減している¹³⁾。また、この試験では腎移植後のVZV gE抗原に特異的な免疫応答についても調査されているが、50歳以上の腎移植患者においても若年者と同様にワクチン接種によりgE抗原に対する特異的抗体価やCD4陽性T細胞数が上昇すると報告¹³⁾されており、シングリックス[®]は高齢の腎移植レシピエントに対しても効果が期待できる。

本検討ではABO血液型不適合症例で腎移植後の帯状疱疹発症リスクが高いという結果が得られたが、RIT投与はリスク因子ではなかった。免疫学的リスクが高い症例ではRIT投与に加えて二重膜濾過血漿分離交換法 (DFPP) や新鮮凍結血漿 (FFP) を用いた血漿交換 (PE) などの抗体除去療法が施行されるが、DFPPではIgGが低下してしまうものの、後者ではFFP中にIgGが含まれているため、IgGが大きく低下することはない。ABO血液型不適合症例ではDFPPが、抗HLA抗体陽性症例ではFFPを用いたPEが実施されることが多かったことが、「ABO血液型不適合」と「RIT投与」で異なる結果をもたらしたのかもしれない。実際、ワクチン接種後は抗体価が上昇していると報告¹³⁾されていること、当方のデータでも帯状疱疹発症後は抗体価が移植前よりも有意に上昇していること (図4) から、抗体価は感染症成立の可否と関連が強いことが示唆される。術前の抗VZV抗体価の低さが危険因子とならなかったのは、本対象患者群にRIT投与症例、すなわち免疫学的ハイリスク症例が47.9%も含まれており、FFPを用いたPEが実施されたことで抗体価が修飾されてしまった影響が考えられる。

本検討のlimitationとして、後方視的かつ単施設での検討であること、カルテベースでの情報収集のため、全ての情報を拾い切れていない可能性があること、などが挙げられる。

<結語>

mTOR阻害薬を併用した近代的免疫抑制プロトコル下における腎移植後帯状疱疹の危険因子について報告した。高齢のABO血液型不適合例では帯状疱疹発症リスクが有意に高く、シングリックス[®]接種が望ましい患者群であると考えられた。

<利益相反>

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

<謝辞>

本研究は、第11回秋田腎不全研究会奨励金の支援を受けたものである。

<文献>

- 1) 日本移植学会、日本臨床腎移植学会：腎移植臨床登録集計報告（2013）2012年実施症例の集計報告と追跡調査結果、移植 48、346-361、2013.
- 2) 日本移植学会、日本臨床腎移植学会：腎移植臨床登録集計報告（2022）2021年実施症例の集計報告と追跡調査結果、移植 57、199-219、2022.
- 3) 齋藤 満、佐藤 滋、沼倉一幸ら：腎移植後Varicella Zoster Virus感染症の危険因子、腎移植・血管外科 25：46-52、2013.
- 4) 高島有香、守内玲寧、白戸貴久ら：腎移植患者548例における、水痘帯状疱疹ウイルス感染症の検討、日本皮膚科学会雑誌 130、2373-2377、2020.
- 5) 原田 浩：腎移植後のヘルペスウィルス科ウィルス感染症、日本臨床腎移植学会雑誌 8、189-196、2020.
- 6) Danziger-Isakov L, Kumar D: Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. Clin Transplant. 33: e13563, 2019.
- 7) 米国CDCホームページ：
<https://www.cdc.gov/shingles/vaccination/immunocompromised-adults.html>
- 8) 日本臨床腎移植学会ホームページ：腎移植患者における帯状疱疹予防に関するお知らせ：
<https://www.jsrct.jp/wp-content/themes/jsrct/pdf/whatsnew231107.pdf>
- 9) Lal H, Cunningham AL, Chlibek R, et al.: Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med. 372: 2087-96, 2015.
- 10) Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al.: Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. N Engl J Med. 375: 1019-32, 2016.
- 11) 廣川勝昱：老化と免疫、日本老年医学会雑誌 40、543-552、2003.
- 12) Weinberg A, Levin MJ: VZV T cell-mediated immunity. Curr Top Microbiol Immunol. 342: 341-57, 2010.
- 13) Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, et al.: Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in chronically immunosuppressed adults following renal transplant: a phase 3, randomized clinical trial. Clin Infect Dis. 70: 181-90, 2020.