

ABO 血液型不適合腎移植

新潟大学医学部泌尿器科学教室（主任：高橋公太教授）

高橋公太

ABO-Incompatible Kidney Transplantation

Kota TAKAHASHI

Department of Urology, Niigata

University School of Medicine

(Director: Prof. Kota TAKAHASHI)

At present more than 140,000 patients are kept on hemodialysis in Japan, 30 % of whom desire kidney transplantation. However, kidney transplantation is limited in Japan, due to the extreme shortage of cadaveric grafts.

Meanwhile, although in the following cases a living donor was willing to donate his/her kidney, the transplantation was thought to be impossible because of the possibility of hyperacute rejection which might lead kidney dysfunction; cases in which ABO blood type was incompatible between a donor and a recipient.

Targeting such cases, we performed the transplantation after performing blood purification including plasma exchange and immunoadsorption to remove anti-A and /or anti-B antibodies. As the result, we successfully extended opportunities for kidney transplantation.

In this paper, I discussed ABO-incompatible kidney transplantation.

Key words: ABO-incompatibility, Kidney transplantation, Immunoadsorption, Anti-A, Anti-B antibodies

ABO 血液型不適合, 腎移植, 免疫吸着, 抗A・抗B抗体

はじめに

わが国の腎移植の現況をみると、死体腎の提供が極端に少ないため、欧米諸国に比べて腎移植が普及していな

いことは周知の事実である¹⁾²⁾。

また、提供を申しでる生体腎ドナーがいるにもかかわらず ABO 血液型が不適合な組み合わせでは hyperacute rejection（超急性拒絶反応）により腎機能が廃絶する

Reprint requests to: Kota TAKAHASHI,
Department of Urology, Niigata
University School of Medicine,
1-757 Asahimachi-dori, Niigata
City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町757
新潟大学医学部泌尿器科学教室 高橋公太

可能性が高いので、これらの組み合わせの腎移植は今まで回避されてきた。

これに対して移植前に患者の血清から抗A・抗B自然抗体を除去することにより、これらの移植が可能となり、腎移植における適応の拡大に寄与してきている。わが国ではこの不適合腎移植が1989年から開始され、現在までに250例以上の症例がその恩恵を受けており、また、生体部分肝移植でも応用されかなりの数を占めている。一方、その背景には死体ドナーの臓器提供がいまだに普及していないことを物語っており、憂慮すべき状況と思われる²⁾。

今回は、自験例を中心に ABO 血液型不適合腎移植³⁾⁻⁵⁾を紹介したい。

(1) 適 応

不適合例の適応については、症例を重ねるごとに、その経験を踏まえて現段階では下記のように考えている。

1. 一般の腎移植が適応とされている透析患者、特に致命的な合併症がない例（悪性腫瘍、全身感染症、活動性肝障害など）

2. 小児は成績がよいので絶対適応と考えられる。長期透析患者、高齢者では移植後合併症を伴いやすいので注意を要する。

3. 抗A・抗B抗体価：移植前、抗体価が高い例では移植後拒絶反応が発生し、graft loss になる可能性があるため適応には注意する。移植前の抗体除去でリバウンドをきたす例は、免疫学的に high responder と考えられるため、現在のところ移植はみあわせた方がよい。

4. T cell crossmatch test が陰性な例。

5. informed consent が十分とれている例。

(2) 免疫抑制法

この移植の免疫抑制法について触ると、移植前の体外免疫調節、抗A・抗B自然抗体、すなわち液性抗体の除去と移植後主に細胞性免疫を抑制する薬物療法の2つの治療方法に大別することができる。後者の薬物療法もまだ確立されたものではなく、FK506 (tacrolimus)⁶⁾、RS-61443⁷⁾ などの新しい免疫抑制薬が腎移植の分野において適応拡大されれば、かなり変更の余地はあるだろう。

1. 移植前の体外免疫調節

移植前、抗体価の値にかかわらず患者の血清から抗A・抗B自然抗体を除去することが基本となる⁸⁾。除去方法として血漿交換と免疫吸着の2種類があり、それぞれ一長一短がある。効率からみれば血漿交換が、選択性からみれば免疫吸着が優れている。

免疫吸着に使用される吸着剤やそれと共有結合してあるシリカゲルに対して hypersensitivity を示す場合は血漿交換に変更するとよい。われわれは除去率と選択性の面から、それぞれの特徴を生かして両者を組み合わせで施行している。どちらの方法にしても移植直前の抗体価は8倍以下にすることが望ましい。

2. 抗A・抗B自然抗体の具体的除去法

腎移植前に抗体を除去するため、原則として double filtration plasmapheresis (DFPP) を1回、immunoadsorption (免疫吸着) を数回施行している。DFPP は移植7日前に行い、plasmaseparator として OP-05H (Asahi Medical Co., Ltd., Tokoy Japan), Evaflex2A

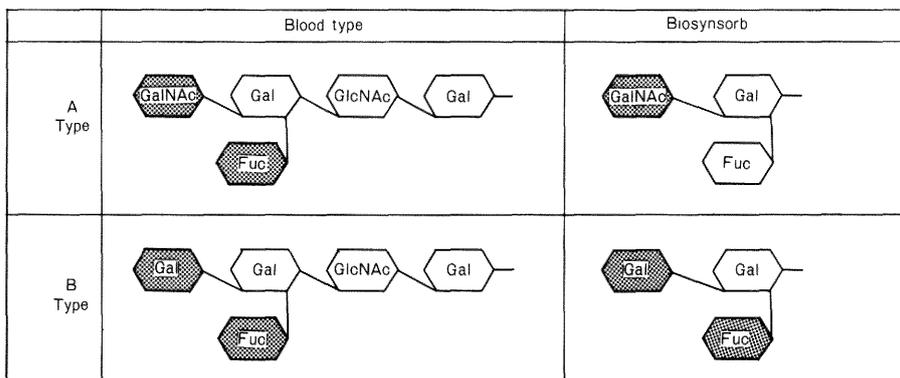


図1 Antigen determinant of ABO blood type and Biosynsorb A and B.

GalNAc: N-acetylgalactosamine, Gal: galactose, Fuc: Fucose, GlcNAc: N-acetylglucosamine.

(Kuraray Co., Ltd., Osaka Japan) を用い、除去量は γ -globulin を中心とする約 1L であり、補充液としてはアルブミンが 7.5% となるように添加した生理食塩液 1L を用いる。

免疫吸着においては抗 A・抗 B 抗体の除去にそれぞれ Biosynsorb A, Biosynsorb B-Immunoabsorption Column (Chembiomed Ltd., Edmonton Canada) を使用している。

免疫吸着の方法は血液を KPS-03 (Kawasumi Laboratories Inc., Tokyo Japan) にて血球と血漿成分に分け、血漿成分を Biosynsorb Column を通し、吸着後は血漿は血球と合流直前に小粒子の混入を避けるため血漿分離用フィルター KPS-02 を通している。これらの操作により移植直前に原則として抗 A または抗 B 抗体を IgM および IgG レベルで 8 倍以下を目標にしている。

また、抗 A, 抗 B 抗体価の測定については IgM は生食法, IgG は間接クームス法で検査し、さらに検出感度のよいプロメリン法を追加している。

Biosynsorb A および B は化学合成された赤血球型抗原類似の決定基を crystalline silica (Cristobalite) に共有結合させたものであり、材料がポリカーボネートでできたカラムの中に成人用が 80 g, 小児用は 40 g 入っている。滅菌はエチレンオキサイドガス法である。

3. 薬物による免疫抑制法

1) 薬物療法—導入期から維持期

不適合腎移植では移植早期に拒絶反応が発生すると graft loss になる可能性が高いので、導入期の免疫抑制法は厳しく行っている。この時期を過ぎれば適合移植と免疫抑制薬の種類と投与量は変わらない。

われわれは導入期に 5 剤併用している。すなわち methylprednisolone (MP), ciclosporin (CYA), azathioprine (AZ), antilymphocyte globulin (ALG), および deoxyspergualin (DSG)⁹⁾¹⁰⁾ である。MP は手術当日より 500 mg/day で開始し、以後漸減し 4 ヶ月目に 8 mg/day の維持量にしており、CYA は移植 2 日前より 8~10 mg/kg/day で開始し、術当日より 1 週間 2~3 mg/kg/day の点滴静注としている。その後移植 1~2 ヶ月目までは CYA 全血 trough 濃度が 200~300 ng/ml, 以後 100~150 ng/ml になるように経口投与量を調節している。AZ は移植 2 日前より 2 mg/kg/day で 1 週間投与し、以後 1 mg/kg/day に減量し、末梢白血球数に応じて調節投与している。ALG は移植 2 日前より 20 mg/kg/day を原則として 14 日間

投与し、投与期間中血小板数が $5 \text{万}/\text{mm}^3$ 以下になった場合は中止している。さらに X線局所照射を移植後 1, 3, 5 日目にそれぞれ 1.5 Gy 施行している。

われわれは一般の腎移植においては 3 剤併用療法を行っており、CYA, MP の 2 剤をベースに AZ, または mizoribine (MZ) を追加している。今回 MZ より AZ を選択した理由は、AZ の方が MZ より抗 A・抗 B 抗体の産生を抑制することが¹¹⁾、ABO 血液型不一致例 (minor mismatch) でみられたためである。また T cell および B cell の両者を抑制する目的から polyclonal な ALG を追加し、また、graft 内の passenger lymphocyte を抑制する目的で X線局所照射を移植後 1 クール施行し、さらに移植日より 5 日間 DSG を使用している。DSG の作用機序¹⁰⁾ については色々あるが、その 1 つとして cytotoxic T cell に働いて、その分化、増殖を抑えるため、相対的に suppressor T cell の機能を高める作用がある。また、本薬剤の大きな特徴として B cell から plasma cell への分化を抑制し、ひいては抗体産生を抑制することが考えられており、液性抗体が関与している不適合腎移植に使用することは適切と考えられる。

不適合腎移植において導入期にこのように免疫抑制法を強化するのは、前に述べたように拒絶反応を抑制するためには graft が宿主に入った時に免疫抑制することが重要であり、移植早期に拒絶反応を迎えると graft loss になる可能性が極めて高い。また、拒絶反応が発生しなければ結果的に免疫抑制薬の量は少なくなり、当然副作用および合併症の発生頻度は低下する。

維持期の免疫抑制法は一般の腎移植に準じて、MP, CYA, および AZ の 3 剤併用療法であり、投与量も変わらない。

4. 拒絶反応の治療

早期の拒絶反応は、抗 A・抗 B 抗体が関与した液性拒絶反応が加味されたものが多く、その程度も激しいので、できる限り拒絶反応を抑制する。それでも発生する場合は早期診断・治療が重要である。

1 週間以内の促進急性拒絶反応に対しては MP の pulse therapy と muromonab CD3 (OKT3)¹²⁾ を投与し、また抗 A・抗 B 抗体が関与した液性拒絶反応が関与する可能性が高いので、血漿交換、または免疫吸着を併用する。また、1 週間以降の急性拒絶反応に対しては MP の pulse therapy で効果を見て、寛解がみられなければ OKT3, または DSG を投与する。さらにこれらの薬剤でも効果がみられなければベースに使用している CYA を FK506 に切り換える必要がある。

5. 脾 摘

Salamon らの報告からみても脾臓は抗A・抗B抗体の産生に大きく関与していると考えられることから、われわれは不適合腎移植に関しては脾摘を施行している。FK506を使用している生体部分肝移植では脾摘を併用していないが、FK506が腎移植にも適応が拡大されれば、この移植においても脾摘の必要性がなくなるかもしれない。

(3) 術 式

適合例などの一般の腎移植では腎移植術のみを行うが、不適合例では腎移植と同時に脾摘を施行する。初期の例では抗A・抗B抗体の早期産生を危惧したために脾摘を先にしていたが、その後の経験から移植直後にこれらの抗体は急速に上昇しないため、移植を先にして尿量が十分得られ、循環動態が安定したところで脾摘を施行すれば安全である。

(4) 術前の管理

術前の管理は一般の腎移植に準ずるが、透析療法に血漿交換および免疫吸着などが加わるので、無理のないスケジュールをたてる必要がある。

不適合例では術前に述べたように抗体除去を行うので、低蛋白血症には十分注意する。術直前になって補正しても是正できないので、術前日にデータの確認をし、低ければアルブミンの投与を十分に行う。

(5) 術中の管理

術中管理は、一般の腎移植に準ずる。もちろん麻酔専門医が担当するが、術中は適切なアドバイスが大切である。術直前の正確なデータをできる限り早く把握すべきで、術前の体重が基準体重(day weight)とどれくらい差があるのか、血清抗A・抗B抗体価、血清総蛋白値、血小板数などは最低知りたいデータである。また、術中の緊急時に備えてアルブミン製剤、輸血、凍結血漿、各種の免疫抑制薬、利尿薬などがいつでも使用できるように確認する必要がある。

術前の低蛋白血症にはアルブミン製剤を早目に投与し、術中に血清蛋白が低いと血清膠質浸透圧が保たれず、十分な循環血液量が得られないので、急性尿管管壊死(ATN)による急性腎不全に陥りやすくなる。ひと度ATNになると移植後の管理が難しくなる。出血傾向があまり強い場合は、凍結血漿を投与し是正することが大切となる。ここで注意することとして凍結血漿はレシピエント

の血液型のものではなく、ドナーの血液型のものを選択する。間違いを少なくするために抗A・抗B抗体の含まれていないAB型の凍結血漿を用意しておけば安全である。

(6) 術 後 管 理

術後管理は、拒絶反応の抑制と治療、感染症の予防が主な課題である。拒絶反応の抑制と治療については免疫抑制法のところで触れたので感染症の予防について述べたい。

移植後の感染症は、術後数ヶ月までに罹患しやすく、重篤な感染症、すなわち cytomegalovirus 感染症(CMV)、カリニ肺炎には注意する¹³⁾。これらの感染症はひと度発症すると重症になるので予防が大切である。移植後4ヶ月目まではカリニ肺炎の予防にST合剤(trimethoprim sulfamethazole)の経口投与、pentamidine吸入療法、CMV感染症に対しては発病初期の発熱の段階でganciclovirを投与する。

免疫抑制薬が維持量になり、生体防御機能が回復すれば、感染症の発生頻度も低下する。

(7) 脾摘の問題点

移植と関係なく、脾摘例では感染症が多いことは古くから報告されている。5歳以下の小児では特に免疫不全が起こるといわれている。そこでわれわれはこれらの免疫能を調べるために移植後の末梢血リンパ球サブセットと血清免疫グロブリン値を検査したところ、脾摘例と非脾摘例では移植後、有意の差はみられなかった。また、移植後の顕性感染の発生でも同様に差が認められなかった。

脾摘の手術に関して、postsplenic syndromeなどの報告がなされているが、私自身この原因は手術手技による合併症と密接に関係していると考えている。脾臓は胃、および膵臓と隣接している臓器のため、特に膵臓を損傷し術後膵炎を起こさないように、脾臓側ですれすれに摘除することを勧める。

(8) 成 績

最近のABO血液型不適合腎移植の成績についてみると、術式、術前後の管理などが改善され、かなり成績が向上している。生存率は1年で95%、5年で90%、生着率はそれぞれ、85%、75%の成績が得られている。

拒絶反応の発生率は、全症例の約6割にみられる。特にgraft lossに至った拒絶反応は1ヶ月目に多く、液

性拒絶反応 (humoral rejection) が加味されている。病理組織学的にみると興味あることは4ヶ月以降になると液性の拒絶反応はほとんど関与しなくなっている。また、A型の腎臓は移植後何年経過しても抗原性が変わらないが、B型は抗原性が弱くなっている。

生着している例では、移植後の抗体価はほとんどの例で低倍率で抑えられており、また移植腎機能を血清クレアチニン値で比較すると、適合例と不適合例では有意の差はみられていない。また、副作用および合併症について不適合例に特有なものはなかった。

次に移植後経過が良好な2例と、拒絶反応のため graft loss になった1例について、その臨床経過を紹介しよう。

症例提示

症例1：28歳 男性 O型

原疾患：慢性糸球体腎炎

32歳、B型の兄をドナーとして生体腎移植を施行した。血清抗体価を下げる目的で移植前 DFPP を1回、免疫吸着を4回行い、血清抗B抗体価 IgM 128倍、IgG 64倍を移植直前に4倍以下に低下させた。

初期の症例であったので、脾摘を先に施行し、その後腎移植し、免疫抑制法は型の如く施行した。移植後の経過は抗 BIgM、IgG 抗体価がそれぞれ32倍、8倍までにとどまり、急性拒絶反応が1回発生したが、ステロイ

ド・パルス療法にて寛解した。移植6年後の現在血清クレアチニン値 1.6 mg/dl と移植腎機能は良好である。

症例2：33歳 女性 O型

58歳、A₁型の父をドナーとして生体腎移植を施行した。移植1週間前より抗A抗体価(入院時の抗A抗体価：IgM、IgGとも32倍) IgM、IgGとも8倍以下に低下させるために DFPP を2回、免疫吸着を3回行った。

1990年8月14日、腎移植を施行した。手術は原疾患が逆流性腎症であったため、左腎摘、腎移植、右尿管結紮、さらに脾摘の順番で行った。移植後の経過は順調で9日目には血清 Cr. 値は 1.0 mg/dl まで低下し、拒絶反応も出現しなかった。移植後抗A抗体価の上昇も見られず、IgM、IgGとも4倍であった。移植後1年6ヶ月目に妊娠し、2年1ヶ月目に帝王切開にて子供を分娩した。移植後6年後の現在移植腎機能は良好である¹⁴⁾。

症例3：40歳 女性 O型

原疾患：慢性糸球体腎炎

移植前の抗B抗体価は IgM 64倍、IgG 128倍と高値を示していた。免疫吸着を3回施行したが、抗体価の低下が認められず、DFPP 1回と免疫吸着を4回追加し、抗体価を16倍に低下させた。本症例は免疫学的に high responder と考えられたので、術後拒絶反応が起こり、graft loss による可能性があることを十分説明した上で、B型の弟をドナーとして腎移植を施行した。術後血清 Cr.

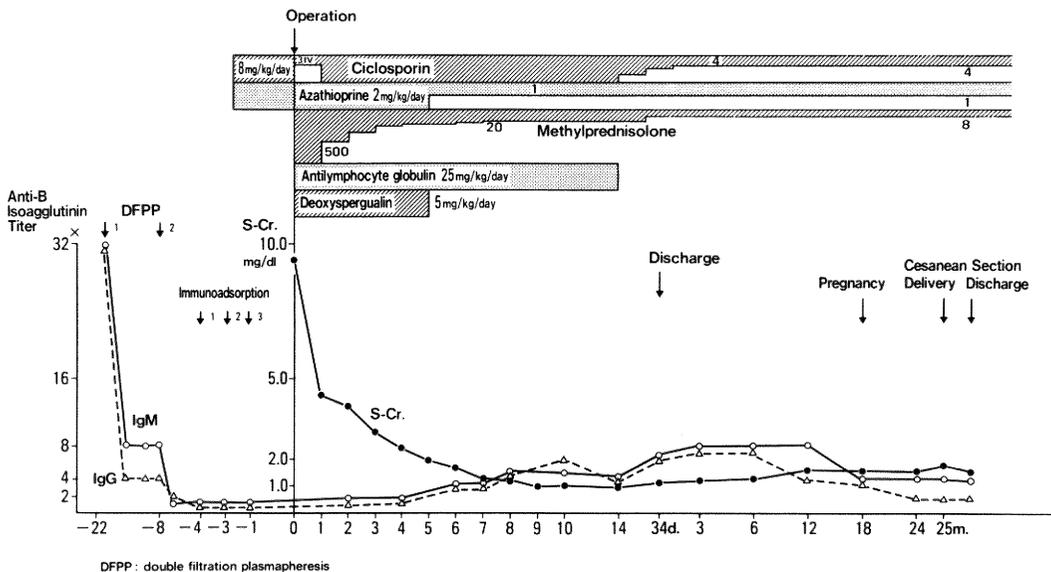


図2 ABO不適合腎移植 No. 16 U.S. 33歳女性 (A₁⁺→O⁺)

値の低下は良好であり、術後8日目には0.7 mg/dl となったが、術後9日目に発熱し、突然無尿となり、血清Cr. 値が急上昇した。この時点では抗B抗体価の上昇は認めなかったが、ただちにステロイド・パルス療法、muromonab CD3 (OKT3 モノクローナル抗体) を投与し、免疫吸着したが、反応せず、移植腎生検を施行したところ血栓を伴う全壊死像を認め、回復が望めないので、術後16日目に移植腎を摘出した。その後免疫抑制薬を中止したところ抗B抗体価はIgM 32倍、IgG 64倍にただちに上昇した。

このように移植前の抗体価が高く、抗体除去してもリバウンドが起こす症例は現在のところ移植の適応から外したほうが望ましいかもしれない。

(9) ABO 血液型不適合腎移植による新しい知見

1. 血液型糖転移酵素の由来

血清中の血液型糖転移酵素 (blood group glycosyl transferase) は骨髄で約20%生成され、その他消化管の腺上皮細胞などで作られることが明らかにされているが、不明な点も多い、今回、不適合腎移植のレシピエントの血清中にB型糖転移酵素が移植後、一過性に検出され、腎臓からも糖転移酵素が産生されることが証明された。このように不適合移植をすることにより血液学においても新しい知見を見いだすことができた意義は大きい。

2. 移植臓器の配分

現在、死体移植はABO血液型一致例に合わせて、レシピエントを選択しているが、世界的にみてもO型のレシピエント・プールが大きく、O型のレシピエントは移植を受ける機会が少ないのが現状である。将来的に血液型によっては移植臓器が逆に余る事態、特にAB型のレシピエント・プールは小さいので、AB型の臓器は余る可能性は高い。その時点では今回の不適合腎移植の治療方法は大きい役立つと考えられる。

3. 異種移植への道

不適合移植の治療方法は基本的に体外免疫調節により自然抗体を取り除き、移植して免疫抑制法することであるが、この方法を応用していけば近い将来異種移植が可能になることを示唆している。わが国のような脳死を個体死としてなかなか容認しがたく、また死体臓器の提供が少ない国々では真剣に取り組まなければならない課題である。

おわりに

現在行われているABO血液型不適合腎移植について触れ、併せて新しい知見を述べた。

参考文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況 (1993年12月31日現在)。透析会誌, 28: 1~30, 1995.
- 2) 日本移植学会：腎移植臨床登録集計報告 (1994. 中間報告)。移植, 30: 428~449, 1995.
- 3) 高橋公太：ABO血液型不適合間腎移植。腎移植・血管外科, 2: 105~122, 1990.
- 4) 太田和夫, 阿岸鉄三監修, 高橋公太編集：ABO血液型不適合腎移植。p. 1~121, 日本医学館, 東京, 1991.
- 5) Alexandre, G.P.J., Latinne, D., Gianello, P. and Squiffet, J.P.: Preformed cytotoxic antibodies and ABO-incompatible grafts. Clin. Transplantation, 5: 583~594, 1991.
- 6) Japanese FK506 Study Group: Two-year follow-up study of the efficacy and safety of FK506 in kidney transplant patients. Transplant, Int., 7: Suppl. 247~251, 1994.
- 7) RS-61443 Investigation Committee-Japan: Pilot study mycophenolate mofetil (RS-61443) in the prevention of acute rejection following renal transplantation in Japanese patients. Transplant. Proc., 27: 1421~1424, 1995.
- 8) Agishi, T., Takahashi, K., Yagisawa, T., Ota, K. and Japanese Biosynorb Research Group: Immunoabsorption of anti-A or anti-B antibody for successful kidney transplantation between ABO incompatible pairs and its limitation. ASAIOTransaction, 37: 496~498, 1991.
- 9) Amemiya, H., Suzuki, S., Ota, K., Takahashi, K. and Sonoda, T.: A novel rescue drug, 15-deoxyspergualin. First clinical trials for recurrent graft rejection in renal recipients. Transplantation, 49: 337~343, 1990.
- 10) 雨宮 浩編集：デオキシスバガリン。新免疫抑制剤の基礎と臨床, p. 1~178, 日本医学館, 1994.
- 11) 高橋公太, 太田和夫：生体腎移植, 高木 弘編集, シクロスポリンの臨床。医歯薬出版株式会社, 東京,

- 1989.
- 12) 太田和夫監修, 高橋公太編集: 新しい免疫抑制剤—抗リンパ球モノクローナル抗体—. p. 1~133, 1991.
- 13) 高橋公太: 腎移植と感染. 化学療法と腎臓. 上田泰, 斎藤 篤監修, p. 127~147, 東京医学社, 東京, 1992.
- 14) **Takahashi, K., Sonoda, K., Okuda, H., Nakazawa, H., Kawaguchi, H., Toma, H., Agishi, T., Ota, K., Nakabayashi, M. and Takeda, Y.:** The first report of a successful delivery in a woman with an ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation*, **56**: 1288~1289, 1993.
-