

4 ABO 不適合腎移植とアフェレシス

新潟大学血医学部附属病院血液浄化療法部
西 慎一・長谷川 進・下条 文武
新潟大学大学院腎泌尿器病態学分野
斎藤 和英・谷川 俊貴・高橋 公太

ABO Incompatible Kidney Transplantation and Apheresis

Shinichi NISHI,
Susumu HASEGAWA and Fumitake GEIYO

*Blood Purification Center,
Niigata University Hospital*

Kazuhide SAITO,
Toshiki TANIGAWA and Kota TAKAHASHI

*Division of Urology, Niigata University,
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Abstract

Apheresis is an essential modality for the success of ABO incompatible kidney transplantation. In Japan, plasma exchange and double filtration plasma pheresis are standard therapeutic methods in ABO incompatible kidney transplantation. These methods are performed two or three times for prior to kidney transplantation, attempting to reduce the titers of circulating anti-A antibody or anti-B antibody of recipients. It is said that the titers less than 8 or 16 folds are critical levels to prevent renal graft from the acute rejection derived from ABO incompatibility.

In ABO incompatible kidney transplantation, blood type A or B antigens expressed on the surface of endothelium of renal graft combine with circulating anti-A antibody or anti-B antibody in recipient's blood. Immune complexes formed on endothelial surface result in initiators of severe acute rejection presenting intravascular coagulation in renal graft.

As compared with other countries, Japanese renal transplantation depends on the living transplantation between family members. When we respect the willingness of donation, therapeutic apheresis in ABO incompatible kidney transplantation becomes an important remedy to expand the medical adaptation of living transplantation.

Key words: apheresis, kidney transplantation, acute rejection

Reprint requests to: Shinichi NISHI
Blood Purification Center
Niigata University Hospital
1-754 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8520 Japan

別刷請求先：〒951-8520 新潟市旭町通り1-754
新潟大学医学部附属病院血液浄化療法部

西 慎一

はじめに

ABO 不適合者間腎移植に対する移植治療法として、血漿交換療法を中心とするアフエレシス療法が果たす役割を概説する。

移植適応拡大のため ABO 血液型不適合者間腎移植

本邦の腎移植は絶対数が少なく、現在でも年間500～800例程度である。近年は2割前後が献腎移植だが、生体腎移植が圧倒的に多い¹⁾。上記の現象には、国民的感情や宗教的思想が影響していると言われる。現況の移植環境の中で、貴重な肉親ドナーの献腎意思を有効に生かすためには、ハイリスク移植にも対応しなければならない。その一つが、ABO 血液型不適合者間腎移植であり、移植適応を拡大する目的で進められてきた。

腎移植に積極的に取り組んでいる施設では、ABO 不適合者間腎移植が全腎移植の2割程度にのぼることもある。ABO 血液型不適合者間の腎移植は、もはや特定の施設でしかできない特殊な移植ではない。

ABO 血液型不適合者間腎移植の歴史

ABO 血液型不適合者間腎移植が最初に行われたのは、1952年、Hume らによる。しかしながら、この時の移植腎は全く機能せずに終わった²⁾。1964年には、Starzl らが ABO 血液型不適合者間腎移植を4例に試み、2例の生着に成功したと報告している³⁾。わが国では、1965年と1967年に、稲生と太田らがそれぞれ試みているが、いずれもグラフトロスに至っている⁴⁾。その後、1967年に、園田らは前処置なく不適合者間で行って偶然にも生着に成功している⁵⁾。しかし、一般に不適合者間での移植成績は悪く、その後は積極的に行われなかった。1981年 Slapak らは、血液型を誤って移植した不適合者間移植で、術後拒絶反応が起きた際、血漿交換を行うことにより拒絶反応を抑制しえたことを報告した⁶⁾。

この後、1985年、ベルギーの Alexandre らは、移植前に計画的に血漿交換を用い、血中より抗 A 抗体、抗 B 抗体除去を行い、生着例を得ることに成功した。また、この論文で、脾摘を併用することが成功の鍵を握ることを Alexandre らは強調した⁷⁾。1985年、Cardella らは移植前に血漿交換と脾摘を行い、更に移植後早期にも免疫抑制薬に加え血漿交換を行い、長期生着が可能であった症例を報告している⁸⁾。1987年 Bennett らは、抗血液型抗体を免疫吸着法で選択的に除去することで、ABO 血液型不適合者間腎移植に成功をおさめている⁹⁾。本邦では、太田・高橋らが、1989年に二重濾過血漿分離交換 (DFPP) と免疫吸着法を組み合わせ、移植前に抗体除去を行い、更に移植時に脾摘を行い長期生着に成功したことを報告している¹⁰⁾。この様な約半世紀の歴史を振り返ると、ABO 血液型不適合者間腎移植において、アフエレシス療法が極めて大きな役割を果たしてきたことが分かる。

ABO 血液型不適合者腎移植における拒絶反応の特徴

アフエレシス療法を移植前に行わないと、ABO 血液型不適合者の腎移植では、移植後早期に強烈な拒絶反応が出現する。その機序は、本来レシピエントが有しない血液型抗原を移植腎の血管内皮細胞が発現しているため、レシピエント血漿中に存在する抗 A・抗 B 抗体が血管内皮細胞表面上で免疫複合体を形成し、血管内への細胞浸潤や血栓形成を惹起することによる。液性因子による強烈な血管性拒絶反応が発生するため、いわゆる HLA を認識抗原とする細胞性拒絶反応よりも拒絶反応の程度ははるかに強い。

ABO 血液型不適合者間腎移植に対するアフエレシス療法の実際

1. アフエレシス療法の適応と選択

抗体除去法として利用される主なアフエレシス療法には、単純血漿交換、二重濾過血漿分離交換、

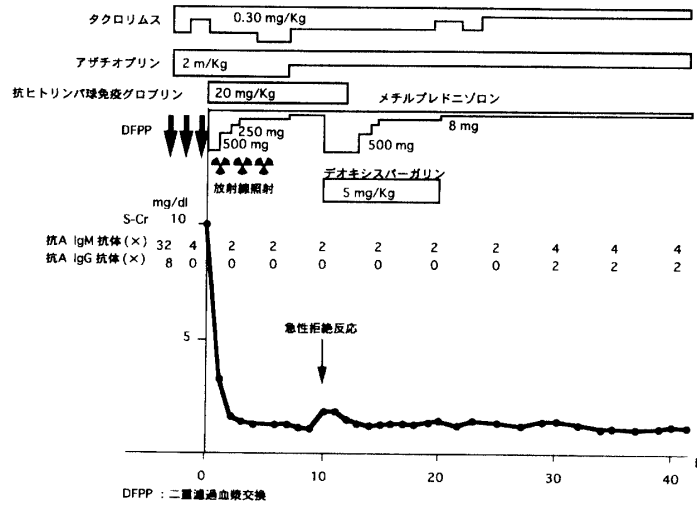


図1 症例29歳 男性：A型→O型への ABO 血液型不適合腎移植

そして血漿吸着がある。絶対的な選択基準はなく、各施設で行える方法を選択することによい。必ずしも単独の方法を用いる必要があるわけではなく、各方法を組み合わせてもよい¹¹⁾。また、現在、血漿吸着に使用する Biosorb が保険適応になっていない事情もあり、血液吸着療法は実質的には行われていない。

2. 術前抗体価の目安

通常、術前に、抗 A・抗 B 抗体価を IgG, IgM ともに 4～8 倍以下に落とす事が重要である。最低でも 16 倍以下に落とすが必要であると言われる。稀に、もともと抗 A・抗 B 抗体価が 2 倍以下と低い症例もあるが、このような場合は必ずしも術前の血液浄化療法の適応にはならない。抗体除去法を行っても、16 倍以下に低下しない時は、移植を断念することも考慮しなければならない。

3. アフェレシス療法の実際

a) 単純血漿交換

歴史的には、血漿交換が抗体除去法として最初に用いられた。血漿交換の有効性を最初に報告している Alexandre らは、手術予定の 5, 2, 1 日前に行うとしている⁷⁾。一般的に、1 回 3000～4000 ml の血漿を処理する血漿交換で、IgG あるいは IgM 分画は 50～60% 除去されることから、抗 A・抗 B 抗体除去効率、一回の血漿交換で 50% と考

えればよい。従って、レシピエントの移植前の抗 A・抗 B 抗体価に合わせて、血漿交換の回数を増減する必要がある。

b) 二重濾過血漿分離交換法 (DFPP)

DFPP は、体外循環回路に血漿分離器（一次濾過器）と血漿分画器（二次濾過器）を組み合わせ、目的に応じた範囲内の分子量物質を血漿から除去する血液浄化療法である。分子量 17 万である IgG、あるいは分子量 100 万弱である IgM 抗体分子を除去できるような血漿分画器を用意する。患者より脱血された血液は、血漿分離器で患血球成分と血漿成分に分離される、分離された血漿は血漿分画器側に流れ、目的の範囲内の分子量物質は血漿分画器を通過し廃棄される。それ以外の分子量物質を含む血漿は血漿分画器で濾過され、置換液と共に患者体内に返血される。

当施設での経験

我々の施設では、移植 7 日前、5 日前あるいは 3 日前に、2～3 回程度 DFPP を行っている。通常この方法で、抗 A・抗 B 抗体価は、目的の 4～8 倍以下に低下する。

1. 成功例の経過

症例は 29 歳男性、1974 年、7 歳時、ネフローゼ

症候群と診断され、ステロイド薬の内服治療を受けたが、治療抵抗性であった。その後、徐々に腎機能が低下し、1984年、17歳時に血液透析に導入された。以後外来維持透析を受けていたが、1996年、29歳時、父親をドナーとする生体腎移植を希望して当院に入院した。レシピエントの血液型はO型、父親の血液型はA型であり、ABO血液型不適合者間腎移植であった。レシピエントの術前の抗A抗体価は、IgMが32倍、IgGが8倍であった。移植前7日前、5日前と3日前の計3回のDFPPを受け、IgMは4倍に、IgGは検出感度以下に低下した。

1996年4月7日、生体腎移植術と脾摘出術を受けた。免疫抑制療法は、タクロリムス、メチルプレドニゾロン、アザチオプリン、抗ヒトリンパ球免疫グロブリンの4剤併用と局所X線照射で行われた。移植後、10日目に血清Cr 1.0 mg/dlから1.9 mg/dlの上昇が認められ、臨床的に急性拒絶反応と判断され、メチルプレドニゾロンのパルス療法とデオキシスパーガリンが使用された。この時点での抗A抗体価は、IgMは2倍、IgGは検出感度以下であり上昇はなかった。その後、血清Crは低下し、移植後43日目に退院した。なお、退院間近に行った移植腎生検では、拒絶反応所見は認められず、軽度の細動脈硬化所見が観察されたのみであった(図1)。

本例は、術前の抗A抗体価が術前2回のDFPPで低下した。移植後、急性拒絶反応が1回認められたが、常に抗A抗体価を低く安定させることができ、移植後も免疫抑制薬のみで生着に成功した例である。

おわりに

ABO血液型不適合者間腎移植は、アフエレシス療法の補助がなければ成功しない。アフエレシス療法による移植適応の拡大が、少しでも本邦の腎移植に繋がることを期待したい。

参考文献

- 1) 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.
- 2) Hume DM, Merrill JP, Miller BF and Geroge WT: Experiences with renal homotransplantation in the human: Report of nine cases. J Clin Invest 34: 327-333 1955.
- 3) Starzl TE, Marchioro TL and Homes JH: Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities. Surgery 55: 195-200 1964.
- 4) 太田和夫, 笹原 鋼, 大坪 修, 登 政和: 腎移植の臨床(1) - 腎移植の適応と Donor の選択について-. 外科診療 11: 862-867 1969.
- 5) 園田孝夫, 栗田 孝, 永野俊介: 腎移植の臨床. 内科 20: 7103-7108 1967.
- 6) Slapak M, Naik RB and Lee HA: Renal transplant in a patient with major donor-recipient blood group incompatibility. Reversal of acute rejection by the use of modified plasmapheresis. Transplantation 31: 4-7 1981.
- 7) Alexandre GP, De Bruyere M, Squifflet JP, Moriau M and Latinne D: Human ABO-incompatible living donor renal homografts. Neth J Med 28: 231-234 1985.
- 8) Cardella CJ: Plasma exchange and renal transplantation. J Clin Ape 2: 405-409 1985.
- 9) Bannett AD, Bensinger WI, Raja R, Baquero A and McAlack RF: Immunoabsorption and renal transplant in two patients with a major ABO incompatibility. Transplantation 43: 909-911 1987.
- 10) 太田和夫, 高橋公太, 大場 忍, 阿岸鉄三, 田辺一成: ABO不適合腎移植の一例. 腎と透析 27: 117-121 1989.
- 11) 阿岸鉄三, 高橋和夫, 大橋信子, 高橋公太, 八木沢隆: 抗A抗体・抗B抗体の除去方法. 腎と透析 30: 185-189 1991.

司会(西) 何かご質問の方ございますでしょうか? 何もありませんので小児科の鳥谷部先生よろしくお願います。