

ABO 血液型不一致夫婦間 生体腎移植の 1 例

みつ	い	よう	ぞう ¹⁾	あり	ち	なお	こ ¹⁾	ひら	おか	たけ	お
三	井	要	造 ¹⁾	有	地	直	子 ¹⁾	平	岡	毅	郎 ¹⁾
わ	け	こう	じ ¹⁾	いの	うえ	しょう	ご ¹⁾	す	むら	まさ	ひろ ¹⁾
和	気	功	治 ¹⁾	井	上	省	吾 ¹⁾	洲	村	正	裕 ¹⁾
ほん	だ		さとし ¹⁾	ひめ	の	やす	とし ²⁾	しい	な	ひろ	あき ¹⁾
本	田		聡 ¹⁾	姫	野	安	敏 ²⁾	椎	名	浩	昭 ¹⁾
い	がわ	みき	お ¹⁾								
井	川	幹	夫 ¹⁾								

キーワード：血液型不一致，生体腎移植

要 旨

症例は52歳男性。血液型はA型。2000年2月に末期腎不全のためCAPD導入後2005年8月に血液透析に移行した。腎移植の強い希望があり，妻（血液型はO型）をドナーとする生体腎移植を考慮した。術前のHLAタイピングは5/6ミスマッチ，リンパ球クロスマッチ試験では抗TW抗体は陰性，抗BW抗体は弱陽性，抗BC抗体は強陽性であったが，panel reactive antibody (PRA) は陰性であった。免疫学的にハイリスク移植と考え，2006年8月1日当科入院後，二重濾過を合計3回，血漿交換を1回施行し，妻をドナーとする生体腎移植術（血液型不一致）を行った。免疫抑制剤は術1週間前よりFK+MMF+MPにて導入した。血液型不一致のため術後1日と2日目に移植腎局所に溶血性貧血予防目的で合計4 Gy照射した。術後は明らかな拒絶反応は経験せず，血清Cr値も1.0 mg/dl前後で腎機能は良好に推移している。

緒 言

末期腎不全に対する根治的な治療法としての腎移植は，治療成績，quality of life (QOL) あるいは経済性の観点から，もう一つの治療法である透析療法と比較して明らかな優位性が立証されて

いる^{1,2)}。しかし，ここで重要なことは移植医療が成立するためには提供者が必要な点である。1997年10月に臓器移植法が施行されたが，脳死腎移植は2007年の24件が最高で2003年は高々4件であり，心停止下の死体腎移植も1989年261件が最高で2007年は163件と明らかな増加傾向は認められない。島根県でも同様で，1995年4月以降2008年1月まで9例の死体腎移植が行われているに過ぎない。このような献腎の絶対的不足と腎移植希

Yozo MITSUI et al.

1) 島根大学医学部泌尿器科

2) 姫野クリニック

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

望患者との量的アンバランスの状況のもと我が国では生体腎移植が普及したのは事実で、特に最近では免疫学的にハイリスクな腎移植、すなわち ABO 血液型不適合腎移植や非血縁生体ドナー (夫婦間) 腎移植が全国的に増加傾向にある。今回我々は血液型不一致、HLA タイピングが 5/6 ミスマッチの夫婦間 (非血縁生体ドナー) 生体腎移植を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：52歳男性。血液型はA型。
 既往歴：1971年、急性腎炎にて加療。
 現病歴：1998年8月近医にて腎機能障害と診断され、血清クレアチニン値は3.0 mg/dlであった。腎機能障害の原因は不明で、腎生検は施行されていない。1999年9月には急性上気道炎とそれに伴う脱水のため血清クレアチニン値は7.1 mg/dlにまで上昇し、末期慢性腎不全の診断にて同年9月22日当科外来受診し、左前腕に内シャントを造設した。2001年1月20日血清クレアチニン値が10.5 mg/dlで当科入院のうえ血液透析を導入したが、患者の希望が強く同年2月2日腹膜透析 (CAPD) カテーテルを留置し、2月7日よりCAPDを開始した。以降順調であったが、2002年6月に腹膜炎を併発し当科入院のうえ加療した。この時期より尿量は1日1,500 mlから500 mlと減少傾向を認め、以降徐々に水分管理が不十分となり2005年8月に被嚢性腹膜硬化症と診断され再度血液透析に移行した。この際、末期腎不全に対する治療法として、血液型O型の妻をドナーとした夫婦間 (非血縁) 腎移植を強く希望され、当科外来にてHLA タイピングとリンパ球クロスマッチテストを行った。図1に示す如く

	HLA-A	HLA-B	HLA-DR
ドナー	A24, A26	B7, B60	DR1, DR11
レシピエント	A24	B52, B55	DR4, DR15

	抗TW抗体	抗BW抗体	抗BC抗体
2005/9/27	陰性	陰性	陽性
2006/7/6	陰性	弱陽性	強陽性

PRA解析: 抗class I抗体陰性、抗class II抗体陰性

図1 HLA タイピングとリンパ球クロスマッチテスト結果

ABO 血液型はドナーとレシピエントでは不一致で、HLA-A は one match, one mismatch, HLA-B および HLA-DR はともに 0 match, 2 mismatch で 5/6 mismatch と判断した。2005年9月のリンパ球クロスマッチは抗Tリンパ球 warm 抗体 (抗 TW 抗体) および抗Bリンパ球 warm 抗体 (抗 BW 抗体) は陰性、抗Bリンパ球 cold 抗体 (抗 BC 抗体) は陽性であったが、2006年7月には抗 TW 抗体は陰性、抗 BW 抗体弱陽性、抗 BC 抗体は強陽性であった。一方、2006年7月の panel reactive antibody (PRA) 結果は抗 class I 抗体および抗 class II 抗体ともに陰性であった。ドナーの DTPA 腎動態シンチグラムでは左右腎臓の GFR は各々 45 および 41 ml/min と明らかな左右差は認めず、3D-CT にてドナーの腎動静脈は各々左右1本であり左右の腎動脈に動脈硬化所見は認めず、左右ともドナー腎として適切と考えられた。一方、レシピエントの 3D-CT では左右内腸骨動脈に動脈硬化が疑われたが、左右の外腸骨動脈は石灰化の所見はなかった (図2)。その他腎移植関連のスクリーニング検査ではドナー、レシピエントとも明らかな異常は認められなかった。2006年8月9日に50歳の妻 (O型) をドナーとする生体腎移植を予定したため、8月1日に当科入院となった。前述の如く



図2 術前 CT 画像：内腸骨動脈に石灰化を認める (矢印)

く、術前の免疫学的検査では PRA 陰性であったが、抗 TW 抗体は陰性、抗 BW 抗体弱陽性、抗 BC 抗体は強陽性でレシピエント血中に既存抗体 (抗 HLA 抗体) が存在する可能性が完全には否定できず、免疫学的にハイリスク腎移植に準じた免疫抑制療法を行った。図3に示す様に免疫抑制剤は術1週間前よりステロイド (MP 20 mg/日)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF 1,000 mg/日)、タクロリムス (FK 506 0.1 mg/kg/

日)の3剤併用にて開始し、8月2日、4日、7日に二重濾過 (DFPP) を合計3回行い、8日には血漿交換 (PE) を施行した。また術中と術後4日目に抗 CD 25 モノクローナル抗体 (バシリキシマブ) の投与を行うこととした。

ドナー手術：全身麻酔と硬膜外麻酔併用のもと右腎体位にて手術を開始した。左第11肋骨切除下に腰部斜切開を加え、左腎に到達し腎周囲と腎基部を剥離した。術開始後より 1,000 ml/時の輸液を

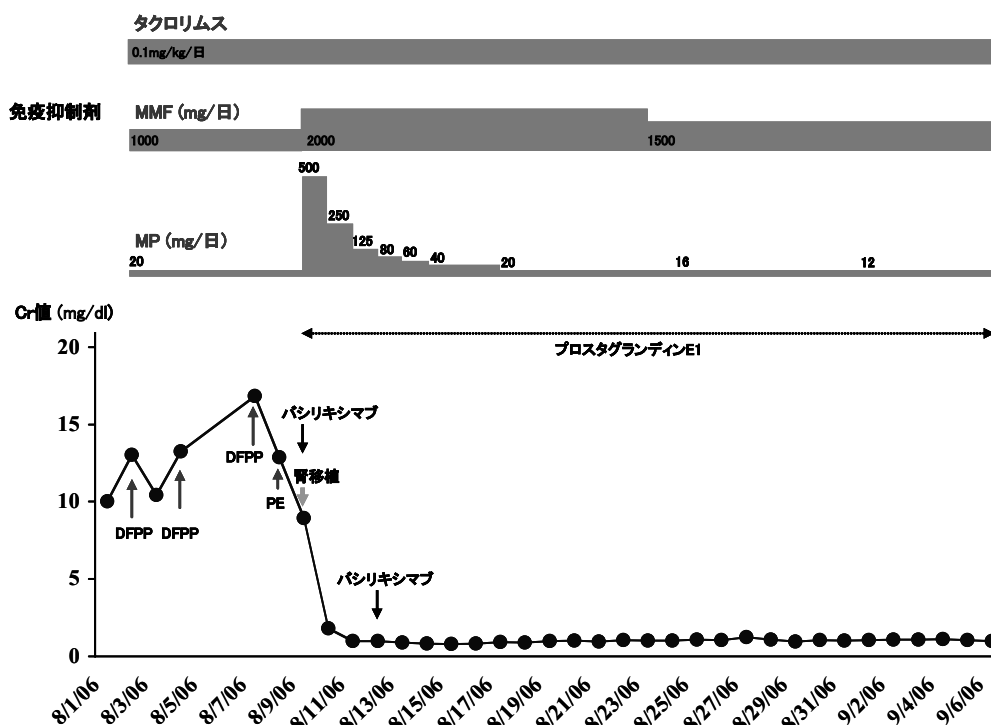


図3 腎移植前後の経過

行い、腎動静脈剥離に際しては血管の攣縮予防目的で塩酸パパベリンを間欠的に局所散布した。腎茎部の剥離終了後にマンニトール 25 g とラシックス 20 mg を投与し、左尿管を離断、尿管断端から尿の噴水状噴出を確認した後、腎動静脈を遮断し左腎を摘出した。この際、ヘパリン3,000単位静注による全身ヘパリン化を行ったが、プロタミン中和は行わなかった。温阻血時間は5分であった。

ドナー腎灌流：ラクテック 500 ml に 0.5%キシロカイン (10 ml)、マンニトール (20 ml) およびヘパリン (5,000単位) を加え灌流液を作成し、4℃で保存した。摘出した左腎臓は直ちにラクテックで作成したアイススラッシュ上で前述の冷却灌流液を用いて十分に灌流した。

レシピエント手術：摘出したドナー腎はレシピエントの右腸骨窩に移植することとし、全身麻酔下に Gibson 切開にてレシピエントの右後腹膜腔に到達し、右腸骨窩を展開、右外腸骨静脈と内腸骨動脈の剥離を行った。術前の 3D-CT 結果どおり右内腸骨動脈には多少の動脈硬化所見が観察されたが、この動脈にドナー腎動脈を吻合することが可能と判断した。ドナー腎採取が終了するまでに 20 ml/kg の充分量の1号液を輸液し、CVP は 10-14 cm H₂O になるように調整した。ドナーの腎静脈、腎動脈は順次レシピエントの右外腸骨静脈および内腸骨動脈に 5-0 プロリンを用いて吻合し、血栓予防目的で外腸骨静脈遮断時にヘパリン 2,000単位を投与した。免疫抑制剤は、バシリキシマブ 20 mg は30分程度、ソルメドロール 500 mg は1時間かけて動脈吻合開始時から点滴静注した。また、動静脈遮断解除までにマンニトール 25 g とラシックス 20 mg を投与し、レシピエント血圧はやや高めとなるように管理した。血管吻

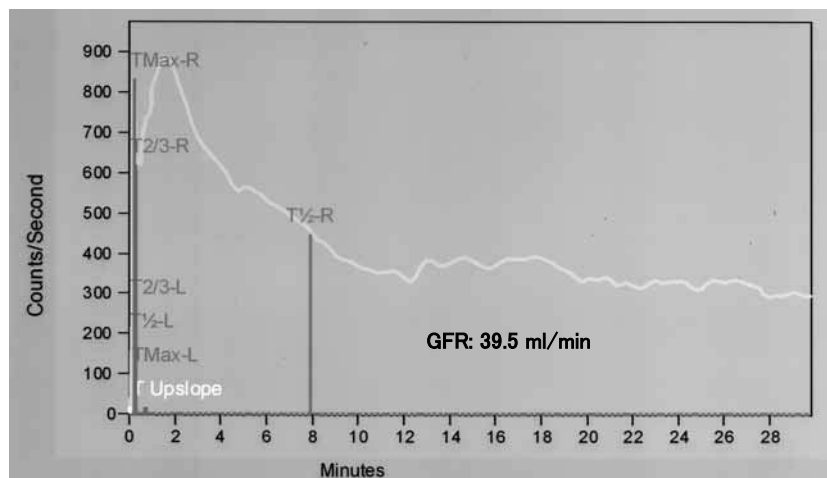
合終了後、動静脈遮断解除直後に初尿が観察され、冷阻血時間は33分であった。レシピエント膀胱とドナー尿管との吻合は Paquin 法にて行い、約 2 cm の粘膜下トンネル作成したが、尿管ステントは留置しなかった。

術後経過：術直後に行ったパルスドプラによる移植腎の血管抵抗は0.675と良好、血流分布は均一であり、術翌日のパルスドプラでも同様で(血管抵抗0.678)腎動態シンチグラムでも良好な移植腎機能が確認され、GFR は 39.5 ml/min であった(図4)。図3に示すように、術後3日目には血清 Cr 値は 0.94 mg/dl まで低下した。術後1ヶ月までは抗凝固療法としてプロスタグランジン E1 誘導体制剤(オパルモン)の投与を継続し、術後1ヶ月の血清 Cr 値は 1.03 mg/dl、血管抵抗 0.672と腎機能は良好に推移し現在外来通院中である。

考 察

夫婦(配偶者)は元来非血縁であり、HLA の適合性は低く、また血液型も一致するとは限らない。従って夫婦間で行う場合の生体腎移植には免疫学的には2つの大きな壁(HLA 組織適合性と ABO 血液型適合性)が存在し、これらを克服しなければならない。まず、夫婦間、すなわち非血縁生体腎移植の HLA 組織適合度の特徴はミスマッチ数が多いことである。従来より移植腎の生着に関し HLA の相同性は重要と考えられ、免疫反応の指標とされていたが、2 haploidentical の兄弟間生体腎移植を除いて HLA ミスマッチ数は移植腎生着率に相関関係はないこと³⁾、生体腎移植の生着率に関して非血縁者間と血縁者間で差が認められないこと^{4,5)}、また新しい代謝拮抗剤 MMF や抗 CD25 モノクローナル抗体をはじめと

レノグラム(術翌日)



パルスドプラー

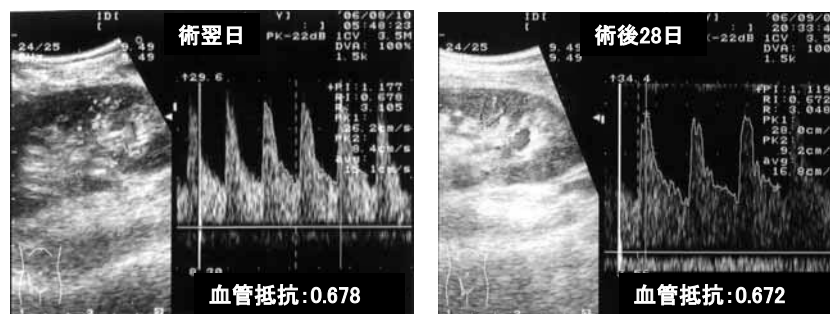


図4 移植腎 DTPA 腎動態シンチグラム, パルスドプラー所見

する分子標的薬剤の開発など各種免疫抑制剤の出現により HLA 適合性のみが移植腎の生着を規定する絶対的な因子ではないと現在では考えられている。それでは非血縁夫婦間生体腎移植で移植腎を生着させる鍵は何か。超急性拒絶反応, 遅発型超急性拒絶反応, あるいは促進型拒絶反応として臨床的にとらえられる液性拒絶反応の予防あるいは阻止が移植腎の生着率向上に最も寄与する可能性が高く, 一方, 慢性拒絶反応の発生機序にも液性抗体の関与が示唆されている。

腎移植に関連した液性拒絶反応ではレシピエント血液中の抗 ABO 血液型抗体や抗 HLA 抗体の存在が問題となる。ABO 血液型の適合性に関しては, 不適合の場合は術後早期に液性拒絶反応が

生じることが危惧され, それに対する術前術後の集学的な管理, すなわち術前には減感作療法として脾臓摘出あるいは分子標的薬剤 (抗 CD20 モノクローナル抗体: リツキシマブ) による抗体産生の低下に加えて二重濾過や血漿交換による ABO 血液型抗体価の低下が, また術後には抗凝固療法が必須と考えられる^{6,7)}。今回の症例はドナー (妻) の血液型は O 型, レシピエント (夫) は A 型で, いわゆる血液型不一致で, 術後の溶血性貧血防止のために移植腎の中に残存するドナー由来のリンパ球の根絶を目的とした術後移植腎局所の放射線照射は必要であったが, 不適合ではないため術前の抗 ABO 血液型抗体除去は不必要と考えた。次に既存抗体 (抗 HLA 抗体) の存在も術後

の液性拒絶反応を惹起する要因となる。最近では、従来のリンパ球クロスマッチに加えて panel reactive antibody (PRA) 解析にてレシピエント血中に存在する抗 HLA 抗体の可能性が比較的容易に評価できるようになった。夫から妻への移植では、妻に妊娠歴がある場合には妊娠が抗ドナー抗体産生に関与することが報告されており⁸⁾、また輸血 (アルブミン製剤やγグロブリン製剤も含む) に伴う微量の HLA 分子により抗 HLA 抗体が産生されることもあり注意が必要であるが、今回の移植は妻から夫への移植であり、レシピエントに輸血歴もなく前述の抗 HLA 抗体はないものと思われた。レシピエントの PRA 結果でも抗 class I および class II 抗体は共に陰性で、リンパ球クロスマッチ試験でも抗 TW 抗体は陰性ではあった。しかしながら、抗 BW 抗体は陰性～弱陽性、抗 BC 抗体は陽性～強陽性であり、通常抗 BC 抗体は IgM クラスの non-HLA 抗体で拒絶反応に関与しないとされる一方で、enhancement 抗体である可能性もあり⁹⁾、また抗 BW 抗体は IgG クラスの抗 HLA 抗体と考えられ拒絶反応に関与することもあり、本症例ではレシピエント血中の抗 HLA 抗体の存在が完全には否定できず、術前に3回の DFPP と1回の PE を施行して腎移植術を行った。今回の症例は HLA 組織適合度は5/6ミスマッチであり、また術前に DFPP と PE を行ったため、微量の HLA 分子により抗 HLA 抗体が新たに産生される可能性も否定できず、導入療法として術1週間前より免疫抑制療法を開始した。T細胞性免疫の抑制には calcineurin inhibitor (タクロリムス)、代謝拮抗剤 (ミコフェノール酸モフェチル)、ステロイドを使用し、IL-2 receptor の競合阻害剤である抗 CD25 モノクローナル抗体を術中と術4日目の

合計2回投与した¹⁰⁾。また、既存抗体による液性拒絶反応が生じれば、局所の微小血管では internal DIC の状態となるので¹¹⁾、予防的な抗凝固療法としてプロスタグランジン E1 誘導体制剤を腎移植直後より開始した。術後経過は良好で超急性や促進型拒絶反応を経験せず、術後3日目には血清 Cr 値は 0.94 mg/dl まで低下し、現在でも血清 Cr 値は 1.0 mg/dl 前後で腎機能は良好に推移している。

献腎移植の場合、摘出を含めた死戦期での物理的腎障害が組織適合性の優位性を相殺することが懸念され、事実、夫婦間生体腎移植の治療成績が死体腎移植に比較し優れている結果が報告されている³⁾。絶対的慢性的ドナー腎の不足に加えてこのような報告により我が国でも夫婦間生体腎移植が増加傾向にある。1997年、我々の施設では夫婦間 (非血縁生体ドナー) 生体腎移植の1例を経験したが、それは偶然にも HLA-A, HLA-B および HLA-DR のすべてが 1mismatch であり、かつリンパ球クロスマッチ試験ではレシピエントの抗 TW 抗体、抗 BW 抗体、抗 BC 抗体すべてが陰性であったため施行したもので、幸いにして急性あるいは慢性拒絶反応は経験せず現在も血清クレアチニン値は 0.95 mg/dl 前後で推移している。当時このような症例は例外的と考えられたが、移植免疫に関する新しい知見と免疫抑制療法の飛躍的な進歩により、急性拒絶反応は克服できる可能性が高く、HLA 適合性が移植腎の生着を絶対的に規定すると考えられた時代は終りつつある。再発腎炎、慢性薬剤性腎障害、慢性拒絶反応などのいわゆる慢性移植腎障害などに加えてウィルス感染症や悪性腫瘍の発生など腎移植を取り巻く医療には克服すべき課題が残されているのも事実であろう。しかしながら、夫婦 (非血縁者) 間での

生体腎移植や ABO 血液型不適合腎移植など疫学的にハイリスクの腎移植でも、液性拒絶反応に関連する抗ドナー抗体の高精度なスクリーニングによりその予防を確実にするなど十分な周術期の管理を行えば、今回我々が経験した症例のように良好な治療成績が得られるものと考え。これらの

生体腎移植は、ドナー適応の拡大のみならず、腎移植件数の増加にも大きく貢献するものと考えられ、今後は通常の生体腎移植に加えてハイリスク症例の腎移植も推進し、島根県における末期腎不全患者の QOL 向上に向けて更なる努力を続けていきたいと考えている。

文 献

- 1) Dew MA, Switzer GE, Goycoolea JM, et al. Does transplantation produce quality of life benefits? A quantitative analysis of the literature. *Transplantation*, 1997; 64: 1261-1273.
- 2) Evans RW, Kitzmann DJ. An economic analysis of kidney transplantation. *Sur Clin North Am*. 1998; 78: 149-174.
- 3) Terasaki P, Cecka JM, Gjertson DW, et al. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *New Engl J Med*, 1995; 333: 333-336.
- 4) Gjertson DW and Cecka JM. Living unrelated donor kidney transplantation. *Kidney Int*, 2000; 58: 491-499.
- 5) Shames BD, D'Alessandro AM, Pirsch JD, et al. Living unrelated renal transplantation at University of Wisconsin. *Clin Transplant*, 2001; 149-156.
- 6) Alexandre GPJ, Squifflet JP, De Bruyere M et al. Splenectomy as a prerequisite for successful human ABO-incompatible renal transplantation. *Transplant Proc*, 1985; 17: 138-143.
- 7) Sawada T, Fuchinoue S, Teraoka S: Successful A1-to-O ABO-incompatible kidney transplantation after a preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusions, splenectomy, and double-filtration plasmapheresis. *Transplantation*, 2002; 74: 1207-1210.
- 8) Bohming GA, Regele H, Saemann MD, et al. Role of humoral immune reactions as target for antirejection therapy in recipients of a spousal-donor kidney. *Am J Kidney Disease*, 2000; 35: 667-673.
- 9) Iwaki Y, Terasaki PI, Billing R, et al. Enhancement of human kidney allografts by cold B-lymphocyte cytotoxins. *Lancet*, 1978; 1: 1228-1229.
- 10) Sandrini S. Use of IL-2 receptor antagonists to reduce delayed graft function following renal transplantation: a review. *Clin Transplant*, 2005; 19: 705-710.
- 11) Takahashi K. Accomodation in ABO-incompatible kidney transplantation. Elsevier. Amsterdam pp1-209, 2004