

ABO 血液型不適合生体腎移植の 1 例

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

キーワード：血液型不適合，生体腎移植

要 旨

症例は22歳男性。血液型はO型。逆流性腎症による腎機能障害を認め、2001年9月に腹膜透析（CAPD）導入に至り、2005年1月から血液透析に移行した。腎移植の強い希望があり、父親（血液型はB型）をドナーとする生体腎移植目的で2005年9月8日当科入院となったが、ABO血液型不適合であるためまず9月16日に脾臓摘出と虫垂切除を行った。その後二重濾過を合計3回、血漿交換を1回施行した。術直前の抗B抗体価は9日朝の抗B抗体価も1倍で、予定どおり父親をドナーとする生体腎移植術を行った。なお、リンパ球クロスマッチは抗TW抗体、抗BW抗体および抗BC抗体すべて陰性、panel reactive antibody（PRA）も陰性であった。術後経過中に明らかな急性拒絶反応は経験せず、現在血清Cr値は1.2 mg/dlで腎機能は良好に推移している。

緒 言

血液透析や腹膜透析は末期腎不全に対する代表的な治療法であるが、いずれも腎不全に対する根本的な治療法ではなく、慢性腎不全の最も優れた根治的治療法は腎移植のみである。我が国では欧米諸国に比較し献腎の不足が深刻で、このような圧倒的な献腎不足の社会的事情を反映して生体腎移植が普及したのは事実である。島根県における

腎移植の歴史は1986年からで、2001年日本移植学会の統計では生体腎移植術は年間1～2例程度で、献腎移植に関しても1995年4月以降2008年1月までの期間で9例が行われているに過ぎない。一方、腎移植の適応を拡大する目的で、1989年よりABO血液型不適合腎移植が全国で約500例に実施されているが¹⁾、ABO血液型不適合移植は血液型適合移植に比較し免疫学的にハイリスクで難易度の高い腎移植であることには変わりはない。今回我々はABO血液型不適合生体腎移植を島根県で初めて経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

Yozo MITSUI et al.

島根大学医学部泌尿器科

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

症 例

症例：22歳男性。血液型はO型。

既往歴：1984年1月、両側膀胱尿管逆流防止術をうけた。

現病歴：1996年頃より逆流性腎症による腎機能障害を認め（血清Cr値2.2 mg/dl）、1999年は血清Cr値5.5 mg/dl前後で推移したが、2001年9月に急性上気道炎を契機に腎機能はさらに悪化し血清Cr値は8.9 mg/dlに上昇、10月には血清Cr値が9.7 mg/dlとなったため腹膜透析（CAPD）を導入した。以降CAPDによる管理を行っていたが、2004年ごろから除水効率の低下に伴う高血圧を呈し、CTRも60%以上となり2005年1月に被嚢性腹膜硬化症と診断され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B型の父親をドナーとした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ABO血液型はドナーとレシピエントでは不適合で、レシピエント血清中に存在する抗B抗体がドナーのB抗原と反応する可能性が高かったが、HLA-A、HLA-BおよびHLA-DRはone-haplo identical、リンパ球クロスマッチは抗Tリンパ球warm抗体（抗TW抗体）、抗Bリンパ球warm抗体（抗BW抗体）および抗Bリンパ球cold抗体（抗BC抗体）はすべて陰性であった。また、panel reactive antibody（PRA）結果は陰性で、レシピエントの抗B抗体価は64倍であった。ドナーの腎動静脈は各々左右1本で、DTPA腎動態シンチグラムでは左右腎臓のGFRは各々43および45 ml/min、CTにて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。その他腎移植関連スクリーニング

	血液型	赤血球抗原	血清抗体
ドナー	B型	B抗原	抗A抗体
レシピエント	O型	A抗原(-) B抗原(-)	抗A抗体(+) 抗B抗体(+)

	HLA-A	HLA-B	HLA-DR
ドナー	A2	B71, B51	DR4, DR11
レシピエント	A2	B71, B48	DR4, DR15

図1 HLAタイピングとリンパ球クロスマッチテスト結果

検査ではドナー、レシピエントとも明らかな異常は認めず、血液型不適合を克服すれば生体腎臓移植可能と考えられた。第1回目の入院は2005年9月8日からで、9月16日に経腹的に抗体産生臓器である脾臓の摘出と虫垂切除を施行し、肺炎球菌ワクチンの予防接種を行った。同年11月9日に52歳の父親（B型）をドナーとする生体腎移植を予定したため、11月1日に第2回目の入院となった。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（FK506 0.1 mg/kg/日）の3剤併用にて開始し、再入院後の11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。血漿交換終了直後の抗B抗体価は1倍、術直前の9日朝の抗B抗体価も1倍であり予定どおり父親をドナーとした生体腎移植術を行った。

ドナー手術：全身麻酔と硬膜外麻酔併用のもと右半腎体位にて手術を開始した。Hand-assisted laparoscopic surgeryにて左腎に到達し腎周囲と腎茎部を剥離した。術開始後より1,000 ml/時の輸液を行い、腎動静脈剥離に際しては血管の攣縮防止目的で塩酸パパペ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25gとラシックス20mgを投与し、左尿管を離断した。尿管断端からの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い、左腎摘出後はプロタミン 30 mg にて全身ヘパリン化を中和した。温阻血時間は7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に移し、腎動脈より前述の冷却灌流液で摘出腎が白色となるまで十分に灌流した。

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。ドナー腎摘出が終了するまでに充分量の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プロリンを用いて血管吻合したが、血栓予防目的で、外腸骨静脈遮断時にヘパリ

ンを2,000単位投与した。免疫抑制剤は、静脈吻合終了後、動脈吻合開始時にバシリキシマブ 20 mg を30分程度で、ソルメドロール 500 mg を1時間かけて点滴静注した。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 を投与したが、レシピエント血圧はやや高めとなるよう調節し、腎摘出時のドナー血圧以下にならないように注意した。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37分であった。レシピエント膀胱と移植尿管との吻合は 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トプラによる移植腎の血管抵抗は0.687と良好、血流分布は均一であり、術翌日のDTPA腎動態シンチグラム検査でも良好な移植腎機能が確認され、GFRは42 ml/minであった (図2)。図3に示すように、術後4日目には血清Cr値は1.3 mg/dlまで低下し、抗B抗体価は術後1週間で1倍であった。免疫抑制剤としてのメチルプレドニンは2ヶ月かけて10 mg/日まで減量、ミコフェノール酸モフェチルは1,000 mg/日を維持量とし、タクロリムス

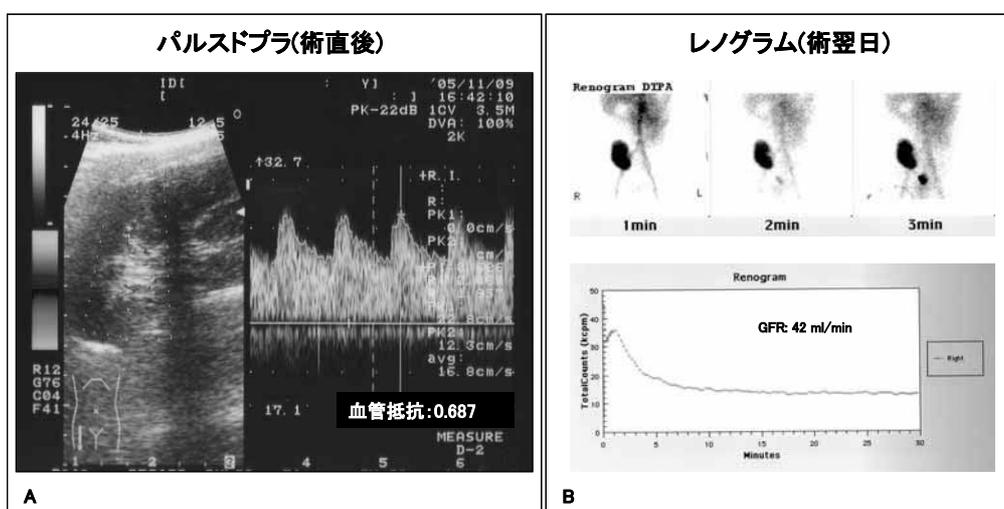


図2 移植腎のパルストプラ (A) 及び DTPA 腎動態シンチグラム (B)

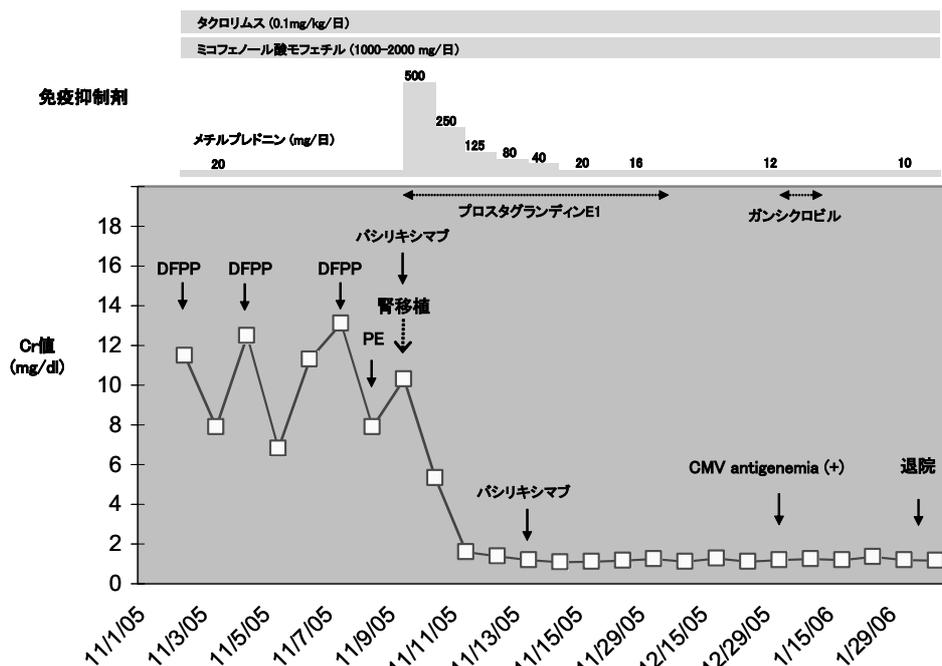


図3 腎移植前後の経過

は0.1 mg/kg/日の投与を基本とし、トラフ値が10 ng/ml 前後になるように調整した。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）の投与を継続した。術後1ヶ月の血清Cr値は1.21 mg/dlと良好であったが、術後49日目にCMVアンチゲネミア陽性となりガンシクロビルの投与を行った。全術後経過をとおして明らかな拒絶反応は経験せず、現在血清Cr値は1.2 mg/dl前後で腎機能は良好に推移している。

考 察

ABO血液型適合と不適合腎移植の最大の免疫学的相違点は、後者の場合細胞性免疫（T細胞性免疫）による拒絶反応以外に液性免疫（B細胞性免疫）に基づく拒絶反応が加味されることにある。すなわち、ドナー腎の血管内皮に存在するABO血液型抗原²⁾とレシピエントの血清中に存在する抗血液型抗体が抗原抗体反応を起こし、補体

系と凝固系の活性化により組織細胞障害と血管内凝固亢進による組織虚血が誘発され、移植腎が廃絶される可能性があること³⁾、これらは臨床経過からすれば超急性拒絶反応、遅発型超急性拒絶反応、あるいは促進型拒絶反応としてとらえることができる。

従来より移植免疫に関わる代表的な抗原は白血球の血液型であるHLA抗原で、このHLA抗原はHLA遺伝子から直接産生され、移植前後でその抗原性そのものが変化することはない。しかし、ABO血液型抗原はABO血液型遺伝子産物であるABO血液型糖転移酵素の支配をうけるため、腎移植直後のABO血液型抗原は、腎阻血と再灌流障害に起因する一過性の糖転移酵素活性の低下により抗原性そのものが減弱する。

一方、移植後数日目から1週間は、血管内皮細胞のABO血液型抗原の抗原性が賦活化され、その抗原性は増強する。従って、この時期にレシピエントの血清中の抗体価が高い場合や抗体産生が

不十分に抑制されている場合には抗原抗体反応に起因する移植腎の組織障害が発生することになる。他方、移植腎が生着すればレシピエントの血液型がドナー腎の ABO 血液型に対して優位となり、骨髄由来の ABO 血液型遺伝子が対立する ABO 血液型遺伝子を抑制する。その結果、腎組織の糖転移酵素の産生は抑制され血管内皮細胞における ABO 血液型抗原の抗原性が減少あるいは消失し accommodation (免疫学的順応) が成立するようになる⁴⁾。

このような ABO 血液型不適合腎移植の免疫環境の特殊性を考慮すると、ABO 血液型不適合生体腎移植の治療戦略には HLA 抗原関連の T 細胞性免疫の抑制に加えて ABO 抗原関連の B 細胞性免疫の抑制の両者が必要であることがわかる。今回我々が経験した症例は親子間での生体腎移植で、リンパ球クロスマッチ陰性、すなわちレシピエント血清中にはドナーリンパ球に対する既存抗体の存在の可能性は低く、また panel reactive antibody (PRA) 解析結果も陰性であった。HLA 抗原は親子間であるため one-haplo identical, 2 ミスマッチで、血液型不適合以外の因子は概ね移植腎の生着の可能性からみると良好と判断してよいものと思われた。従って、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) とステロイドを併用する一般的な 3 剤併用療法を選択し、術前 1 週間より開始した。加えて IL-2 receptor の競合阻害剤であるバシリキシマブを術中と術 4 日目の合計 2 回投与した⁵⁾。一方、後者の B 細胞性免疫の抑制は術前より行うことが重要で、ABO 血液型不適合腎移植の場合、一旦 accommodation が成立すれば graft の抗原性は消失すると考えられるので、accommodation が誘導

されるまでの期間にレシピエントに存在するドナー腎の ABO 血液型抗原に対応する抗体を可能な限り低下もしくは除去することが、移植腎生着のためのキーポイントとなる。抗 A あるいは抗 B 抗体の除去としては、(i) 二重濾過 (DFPP) あるいは血漿交換 (PE) を用いて移植前の血清抗体価が 8 倍以下になるように調節する、(ii) 脾臓が抗体産生臓器であることを考慮し術前に脾臓摘出を行う⁶⁾、(iii) 脱感作療法として術前より移植後の維持量の免疫抑制剤を投与し、抗体療法として pre-B 細胞あるいは B 細胞を標的とする抗 CD 20モノクローナル抗体 (リツキシマブ) を術前 1 ヶ月から 2 週間以内に投与する⁷⁾、などこれらの組み合わせで術前の抗体価を可能な限り低下させておくことが肝要とされる。今回の症例は B 型のドナーから O 型のレシピエントへの移植であるため、抗 B 抗体を除去する目的で、まず生体腎移植術前に脾臓を摘出し、さらに術前には DFPP を 3 回と血漿交換を 1 回行った。その結果、術直前の抗 B 抗体価は 1 倍まで低下させることができ、予定どおり腎移植を行うことが可能であった。今回の症例は腎移植術 1 ヶ月前にあらかじめ脾臓摘出を施行したので、抗体 (抗 B 抗体) 産生を司る形質細胞を枯渇させるための抗 CD20モノクローナル抗体の投与は行わなかったが、術前の抗体価が比較的低い症例では脾摘を行わず抗 CD20モノクローナル抗体の投与のみで十分な抗体の産生抑制が期待されるとの報告もあり⁸⁾、今後の検討課題である。抗 B 抗体価は術後 1 週間は 1 倍で推移したが、ドナー腎の血管内皮細胞上の B 抗原とレシピエント血清中に残存した抗 B 抗体が反応することで抗 B 抗体が消費された可能性があり、局所の微小血管では internal DIC の状態が想定され⁹⁾、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4日目には血清Cr値は1.3 mg/dlまで低下、現在でも血清Cr値は1.2 mg/dlで腎機能は良好に推移している。

新しい免疫抑制療法の開発と移植免疫の新しい展開により ABO 血液型不適合は適合移植と比較して遜色のない治療成績を得られるようになった反面、過剰な免疫抑制による術後感染症の発生増加が懸念される。我々の症例でも術後約2ヶ月目に CMV antigenemia が陽性となり、抗ウイルス薬の投与を余儀なくされた。ABO 血液型不適合腎移植の場合には、術後の拒絶反応に加えて感染症の発生にも細心の注意で管理する必要があると考えられる。

生体腎移植は我が国では年間概ね700から800症例行われているが、ABO 血液型不適合移植は現在までに約500例行われているに過ぎず、腎移植としては難易度の高い治療法であることには変わりはない。ABO 血液型不適合腎移植は免疫学的にはハイリスクであり周術期の管理を含めその適応には十分な配慮が必要であるが、我々の症例のように血液型が不適合であっても最新の治療法を組み合わせることで ABO 血液型不適合症例の移植腎を生着させることが可能である。今後は血液型不適合腎移植や夫婦間での腎移植を含めて島根県における腎移植を推進し、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) Takahashi K, Saito K, Tanabe K, et al. Multicenter cooperative study group: First report of a seven-year survey on ABO-incompatible kidney transplantation in Japan. *Clin Exp Nephrol* 5: 119-125, 2001
- 2) Oriol R, Cartron JP, Cartron J, et al. Biosynthesis of ABH and Lewis antigens in normal and transplanted kidneys. *Transplantation* 29: 184-188, 1980.
- 3) Toma H. ABO-incompatible renal transplantation. *Urol Clin North Am* 21: 299-310, 1994
- 4) Takahashi K: Accomodation in ABO-incompatible kidney transplantation: Why do kidney grafts survive? *Transplant Proc (Suppl 2S)*: 193-196, 2004
- 5) Sandrini S. Use of IL-2 receptor antagonists to reduce delayed graft function following renal transplantation: a review. *Clin Transplant* 19 :705-10, 2005
- 6) Alexandre GPJ, Squifflet JP, De Bruyere M et al. Splenectomy as a prerequisite for successful human ABO-incompatible renal transplantation. *Transplant Proc* 17: 138-143, 1985
- 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*, 74: 1207-1210, 2002
- 8) Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using anti-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation*, 76: 730-731, 2003
- 9) Takahashi K. Accomodation in ABO-incompatible kidney transplantation. Elsevier. Amsterdam pp1-209, 2004