

ABO 血液型不適合腎移植

東京女子医科大学泌尿器科

田邊一成

はじめに

腎移植は慢性腎不全の根治治療として最も優れた治療法であることに異論はない。しかしながらドナー不足は深刻であり、米国においてもここ3~4年死体腎移植の数は横ばいとなり、腎移植までの待機期間も長期化する一方である。このような圧倒的な臓器不足を補うため、生体腎移植の数が急激に増加しており、ついにここ数年は生体腎移植数が死体腎移植数を上回っている。このような深刻な臓器不足を補うためドナーの適応拡大が試みられており、血液型不適合腎移植はこのような状況下において有力な方法として考えられている¹⁻³⁾。

血液型抗原

A型抗原は一般にA1, A2に大きく二分されるが、A2は白人の20%に認められるものの、日本人では0.15%のみに認められるものである。A1は質的にも、量的にもA2に比べ抗原量が多いことが知られており、腎移植ではA1のほうがA2より強い免疫反応が予想される。血液型抗原は、血管内皮細胞上、遠位尿管管、集合管などに発現されていることが知られており、glycosyl transferase活性は腎皮質、髄質、糸球体上に存在することが知られている³⁻⁶⁾。

血液型不適合腎移植の歴史

本来、血液型不適合腎移植は腎移植の禁忌と考えられていたが、Rydbergらは1970年代初めよりA2ドナーを用いた血液型不適合腎移植を行っている¹⁾。通常免疫抑制剤のみを使用し、術前の血漿交換や脾摘なども行っていない。20例中8例は直ちに拒絶されたものの、12例は比較的長く生着していることがその後の追跡調査にて報告されている²⁾。1981年、Slapakら⁷⁾は血液型不適合腎移植(誤って移植した症例)に対し、血漿交換療法が有効であった例を報告している。1985年になり、Alexandreら⁸⁾は血漿交換により血液型抗体を除去した後には腎移植を行い、同時に脾摘を行うことにより良好な成績が得られたことを報告した。この発表の後、本邦では、著しい献腎移植例の不足を補うため血液型不適合腎移植が行われるようになった。

表 1 患者背景

| | ABO-incompatible n=141 (%) | ABO-compatible n=777 (%) | p-value |
|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|
| Recipient sex (%) | | | |
| Male | 84 (60) | 503 (65) | NS (p=0.240) |
| Female | 57 (40) | 274 (35) | |
| Recipient age (yr) | 34.9 ± 12.3 | 32.5 ± 13.1 | p=0.041 |
| Recipient weight (kg) | 53.0 ± 13.5 | 51.1 ± 14.4 | NS (p=0.141) |
| Donor sex (%) | | | |
| Male | 40 (28) | 304 (39) | p=0.015 |
| Female | 101 (72) | 473 (61) | |
| Donor age (yr) | 54.1 ± 11.2 | 52.7 ± 11.0 | NS (p=0.176) |
| Kidney weight (g) | 170.4 ± 34.5 | 171.8 ± 37.0 | NS (p=0.679) |
| Incompatibility (%) | | | |
| A I → B | 8 (6) | | |
| A I → O | 47 (34) | | |
| B → A I | 16 (11) | | |
| B → O | 38 (27) | | |
| A I B → A I | 18 (13) | | |
| A I B → B | 11 (8) | | |
| A I B → O | 2 (1) | | |
| HLA-AB mismatches (%) | | | |
| 0 | 16 (11) | 119 (15) | |
| 1 | 49 (35) | 281 (36) | |
| 2 | 60 (43) | 325 (42) | NS (p=0.085) |
| 3 | 11 (8) | 37 (5) | |
| 4 | 5 (4) | 15 (2) | |
| HLA-DR mismatches (%) | | | |
| 0 | 34 (24) | 254 (33) | |
| 1 | 95 (68) | 471 (61) | p=0.026 |
| 2 | 11 (8) | 41 (5) | |

Percentages may not add to 100 because of rounding.

A2 不適合腎移植

前述のように、A2 抗原は A1 抗原より抗原性が弱く、抗原量も少ないことから、より容易に腎移植が行われると考えられ、A2 不適合腎移植は 1970 年代初めから行われていた¹⁾。近年、米国の一部のグループで、A2 ないし A2B 型のドナー腎を待機期間の長い傾向にある B 型ないし O 型のレシピエントに移植するプログラムがスタートしている^{9,10)}。Nelson ら¹¹⁾ は、1994 年から 2000 年にかけて 41 例に A2 不適合死体腎移植を行い、1 年、5 年生着率が各々 91%、85%であったと報告している。術前の検査により A2 抗体価が 8 倍以下の低抗体価の症例のみを用いているものの、術前血漿交換や脾摘は行っていない。また Mayo Clinic の Gloor ら¹²⁾ は A2 不適合生体腎移植を行っており、良好な成績を報告している。しかしながら、前述のように日本人では A2 抗原を表現する人は A 型の 0.15%しか存在せず、ほとんどの人が A1 抗原であるため、このようなプロトコールは実際のところ必ずしも適用できるものではない³⁾。

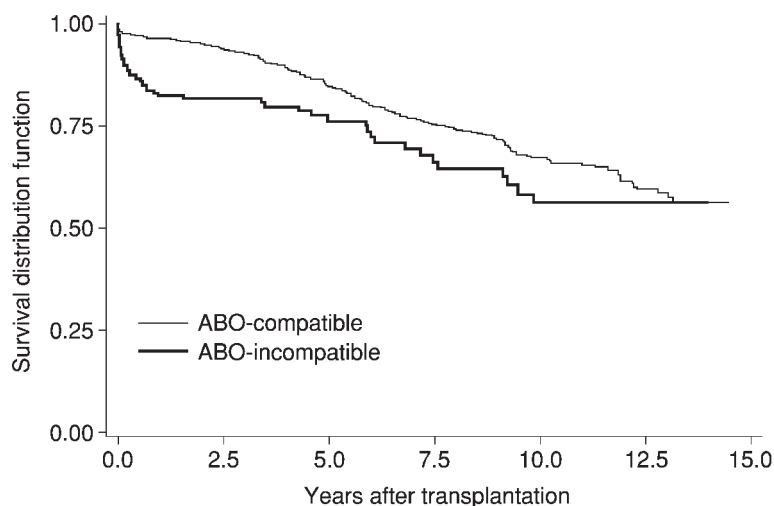


図 1 Kaplan-Meier graft survival

非 A2 不適合腎移植 (A1 ないし B 型不適合腎移植)

前述のように、A2 不適合に比べ A1 ないし B 型不適合腎移植は困難と考えられているが、1980 年代からいくつかの施設で行われるようになってきている^{13~16)}。

Slapak ら¹⁷⁾ は、術前血漿交換を行った後、A1 不適合腎移植を 16 例に行っている。1 年生着率は 87% であり良好な成績と言える。ほぼ同じ時期に Alexandre ら¹⁸⁾ も 26 例の A1 ないし B 型不適合腎移植を行っている。彼らは免疫抑制としてステロイド、アザチオプリン、シクロスポリン、抗リンパ球グロブリン投与、ドナー特異的血小板輸血を行い、さらに術前に血漿交換療法を行い抗血液型抗体を除去している。80% 以上の生着率が得られており、十分満足のいく成績と言える。Toma ら¹⁹⁾ は、1989 年から 2001 年までに東京女子医科大学で行った血液型不適合腎移植について報告している。免疫抑制剤はシクロスポリンないしタクロリムス、アザチオプリンないしセルセプト、ステロイドを用い、導入期に抗リンパ球グロブリン、デオキシスパーガリンが使用されている。患者背景を表 1 に示した。141 例の ABO 血液型不適合例に対し、777 例の同時期に行われた血液型適合例がコントロールとして使用されている。短期成績 (移植後 4 年目まで) は有意に不適合腎移植の成績が適合腎移植に比べて悪いものの、長期成績に差は認められていない (図 1)。すなわち、ABO 不適合腎移植の生着率は、1, 5, 13 年で、各々 82, 76, 56% であり、適合例のそれは 96, 85, 58% である。移植腎喪失の原因を表 2 に示したが、血液型不適合例で急性拒絶反応による移植腎喪失がやや多いものの、それ以外では差を認めていない。不適合腎移植の初期 (1980 年代前半) は急性拒絶反応の頻度が高く、thrombotic microangiopathy (TMA) を合併する症例も少なくなかったことが、比較的高い頻度で急性拒絶反応による移植腎喪失が起こったものと考えられた。最近、当科では移植 7 日前からタクロリムス、ステロイド、ミコフェノール酸モフェチルを用いた免疫抑制法を採用し非常に良好な成績を得ている²⁰⁾ (図 2)。患者背景を表 3 に示したが、34 名がこの免疫抑制法によって腎移植を受けた。移植前には 3~4 回の血漿交換により抗体の除去を行い、腎移植を施行している。全例で脾摘を行っている。術直前の抗体価は 32 倍以下になるようにしており、前治療により 32 倍以下に抗体価が低下しなかった症例はほとんどない。術後の免疫抑制剤はタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、メチルプレドニゾロンの 3 剤のみで、血液型適合例とほぼ同じ免疫抑制を行っている。1 例が液性拒絶反応により移植腎喪失に陥ったものの他の例は生着しており、生着率は 97% である (図 3)。また急性拒絶反応は 7 例、23% に認められ、そ

表 2 移植腎喪失原因

| | ABO-incompatible n = 141 (%) | ABO-compatible n = 777 (%) | Total n = 918 (%) |
|--|---------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| Chronic rejection | 12 (8.5) | 89 (11.5) | 101 (11.0) |
| Acute rejection | 14 (9.9) | 16 (2.1) | 30 (3.3) |
| Death with functioning graft | 8 (5.7) | 25 (3.2) | 33 (3.6) |
| IgA nephropathy | 3 (2.1) | 28 (3.6) | 31 (3.4) |
| Focal glomerular sclerosis | 2 (1.4) | 10 (1.3) | 12 (1.3) |
| Withdrawal of immunosuppression | 2 (1.4) | 1 (0.1) | 3 (0.3) |
| Noncompliance | | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Primary nonfunction | | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Membranoproliferative glomerulonephritis | | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Diabetic nephropathy | | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Peritonitis | 1 (0.7) | | 1 (0.1) |
| Chronic myelocytic leukemia | | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Sepsis | | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Others | 1 (0.7) | 6 (0.8) | 7 (0.8) |
| All causes | 43 (30.5) | 181 (23.3) | 224 (24.4) |

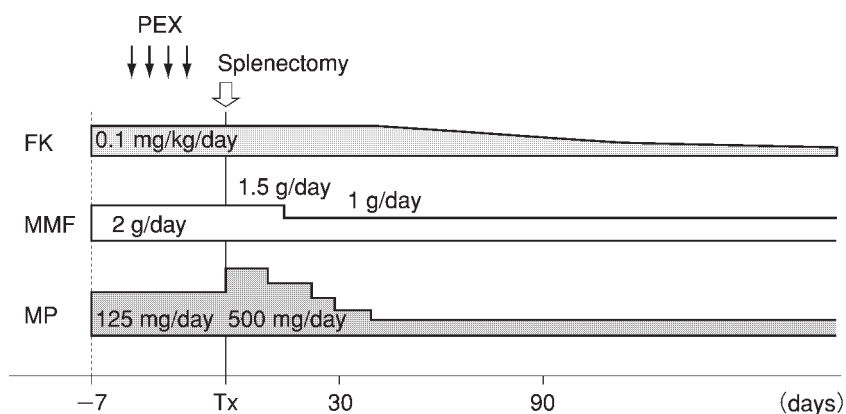


図 2 One-week pretransplant immunosuppression with FK/MMF/MP (2001)

FK: タクロリムス MMF: ミコフェノール酸モフェチル MP: メチルプレドニゾン

のほとんどが液性拒絶反応であったもののステロイドパルス療法と血漿交換療法により速やかに改善している²⁰⁾ (表 4, 5)。Mayo Clinic からの最近の成績もほぼわれわれと同様であり、移植腎生着率 93%，急性拒絶反応の発生頻度は 30%であったとしている。Tyden ら^{22,23)} も同様の成績を報告しているが、彼らは脾摘を行わず、その代わりに rituximab を用いて B 細胞の抑制を行い良好な成績を得ており、脾摘なしで問題ないと報告している。

血液型不適合腎移植と移植腎病理

不適合腎移植における病理報告は多くはない^{24~29)}。われわれは、最近、血液型不適合腎移植後の病理所見について、125名の患者における380件の移植腎生検をもとに報告した^{24~26)}。128件は0ないし1 hour 腎生検として

表 3 患者背景

| | | | |
|---------------------|-------------|-----------------|----|
| No. of patients | 34 | Incompatibility | |
| Age (years) | 38.8 ± 12.0 | A → O | 10 |
| Sex (F/M) | 17/17 | B → O | 7 |
| Donor source | | AB → A | 3 |
| Parent | 19 | B → A | 2 |
| Spouse | 7 | A → B | 4 |
| Sibling | 7 | AB → B | 6 |
| Son | 1 | AB → O | 2 |
| No. of Tx (1st/2nd) | 32/2 | | |

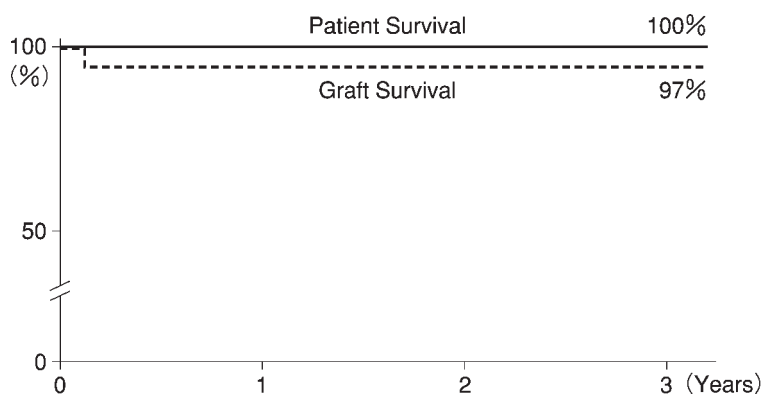


図 3 患者生存率, 移植腎生着率

表 4 拒絶反応の頻度

| | |
|---------|------------|
| 拒絶反応の頻度 | 7/34 (23%) |
| 液性拒絶の割合 | 6/7 (85%) |

表 5 拒絶反応の詳細

| | Blood group | Ab titers | Biopsy | Treatment | S-Cr |
|---|-------------|-----------|------------|--------------|---------|
| | D → R | IgM/IgG | | | (mg/dl) |
| 1 | A → B | 32/64 | AMR | MP/PEX | 0.8 |
| 2 | A → O | 32/32 | AMR | MP/PEX | 1.7 |
| 3 | AB → O | 64/256 | n.d. | MP/PEX/OKT 3 | loss |
| 4 | A → O | 64/512 | AMR | MP/PEX | 1.5 |
| 5 | B → O | 128/256 | Cellular R | MP | 0.9 |
| 6 | AB → O | 16/8 | AMR | MP/PEX | 1.4 |
| 7 | A → O | 4/8 | AMR | MP/PEX | 0.9 |

AMR : antibody-mediated rejection, PEX : plasmapheresis, MP : methylprednisolone pulse therapy

行われ, 252 件はエピソード生検として行われている。エピソード生検のうち 27%で液性拒絶反応, 29%で細胞性拒絶反応, 13%で液性, 細胞性混合拒絶反応, 13%で慢性拒絶反応が認められている(表 6)。このように液性拒絶反応の頻度が非常に高いことが血液型不適合腎移植の特徴と言える。特に, シクロスポリン, アザチオプリンが免疫抑制剤として使用されていた時代は TMA の合併と考えられる症例も少なからず認められており, これも急性拒絶反応が原因となった移植腎機能喪失と関係しているものと考えられる²⁹⁾。

表 6 Histopathological analysis of 182 graft biopsies taken from 68 recipients at rejection episodes

| Pathological diagnosis | No. of patients | No. of rejection episodes | % |
|-------------------------|-----------------|---------------------------|------|
| Humoral rejection (HR) | 24 | 52 | 28.6 |
| Cellular rejection (CR) | 26 | 48 | 26.4 |
| Combined HR+CR | 8 | 28 | 15.4 |
| Chronic rejection | 12 | 15 | 8.2 |
| CYA/FK nephrotoxicity | 6 | 14 | 7.7 |
| Glomerulonephritis | 4 | 9 | 4.9 |
| Interstitial nephritis | 3 | 3 | 1.6 |
| Minimal change | | 13 | 7.1 |

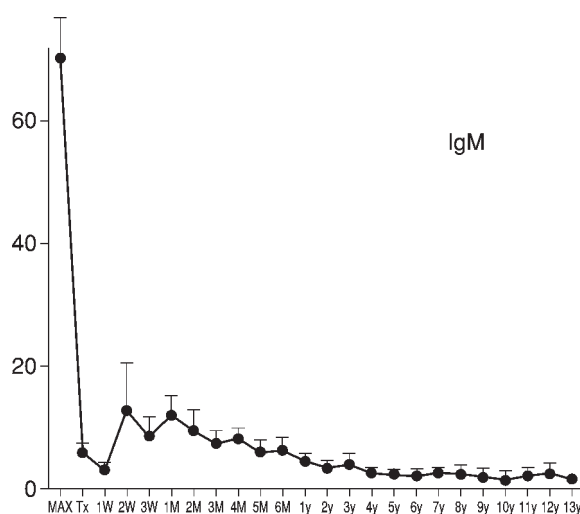


図 4-1

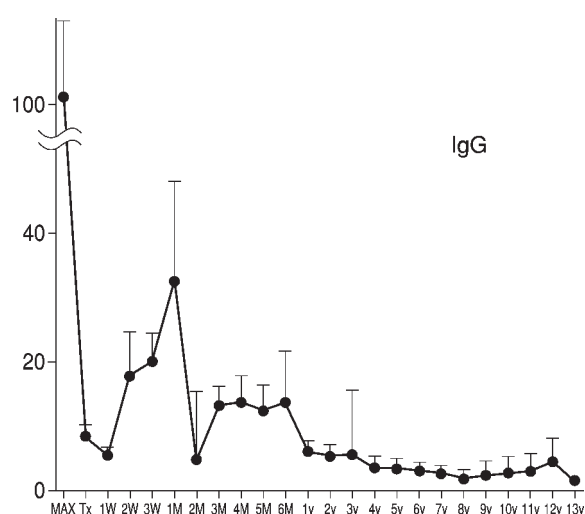


図 4-2

血液型抗体価と移植成績

一般に術前高値を示した血液型抗体価も術後は低下し、長期間にわたり低値のまま推移することがほとんどである(図4)²⁵⁾。この理由ははっきりとしてはいないものの、一種の accommodation 状態にあるものと考えられる。われわれは、以前、術前 IgG 血液型抗体価が高い症例では移植成績が悪いことを報告している²⁵⁾。すなわち、術前 128 倍以上の抗体価を有した症例の 5 年生着率は 25% と有意に悪かったのである(図 5-1)。しかしながら、1998 年以降、タクロリムス、ネオーラル[®]、ミコフェノール酸モフェチルなどの強力な免疫抑制剤の導入により、血液型不適合腎移植の成績はきわめて良好となり、術前抗体価により予後に差がみられることはなくなった²⁵⁾(図 5-2)。

結 論

最近の免疫抑制法の進歩に伴い、血液型不適合腎移植の成績は非常に良好となっている。術前後の免疫抑制もほぼ血液型同型例と同じである。術前血漿交換は抗体の除去に必要であるものの、脾摘に関しては rituximab の使用により不要となる可能性も高い。

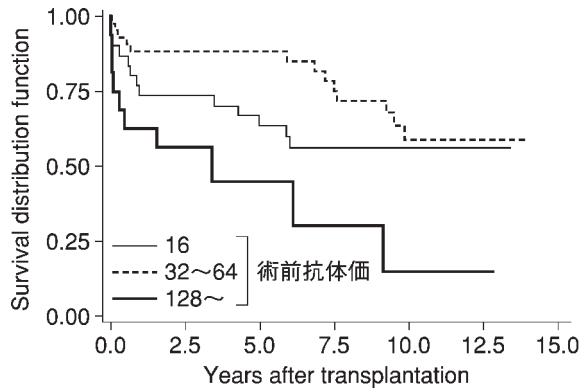


図 5-1 術前抗体価別移植腎生着率(1989~1997)

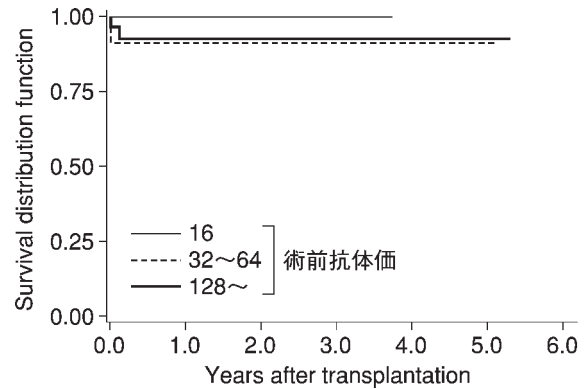


図 5-2 術前抗体価別移植腎生着率(1998)

文 献

1. Rydberg L, Breimer ME, Samuelsson BE, Brynger H. Blood group ABO-incompatible(A2 to O) kidney transplantation in human subjects : a clinical, serologic, and biochemical approach. *Transplant Proc* 1987 ; 19 : 4528-4537.
2. Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfusion Medicine* 2001 ; 11 : 325-342.
3. Toma H. ABO-incompatible renal transplantation. *Urol Clin North Am* 1994 ; 21 : 299-310.
4. Samuelsson BE, Breimer ME. ABH antigens : some basic aspects. *Transplant Proc* 1987 ; 19 : 4401-4407.
5. Bariety J, Oriol R, Hinglais N, et al. Distribution of blood group antigen A in normal and pathologic human kidneys. *Kidney Int* 1980 ; 17 : 820-826.
6. Oriol R, Cartron JP, Cartron J, et al. Biosynthesis of ABH and Lewis antigens in normal and transplanted kidneys. *Transplantation* 1980 ; 29 : 184-188.
7. Slapak M, Naik RM, Lee HA. Renal transplant in a patient with major donor-recipient blood group incompatibility. *Transplantation* 1981 ; 31 : 4-7.
8. Alexandre GPJ, Squifflet JP, De Bruyere M, et al. Splenectomy as a prerequisite for successful human ABO-incompatible renal transplantation. *Transplant Proc* 1985 ; 17 : 138-141.
9. Alkhunaizi AM, de Mattos AM, Barry JM, et al. Renal transplantation across the ABO barrier using A2 kidneys. *Transplantation* 1999 ; 67 : 1319.
10. Bryan CF, Shield CF, Nelson PW, et al. Transplantation rate of the blood group B waiting list is increased by using A2 and A2B kidneys. *Transplantation* 1998 ; 66 : 1714.
11. Nelson Pw, Shield III CF, Muruve NA, Murillo D, Warady BA, Aeder MI, Bryan CF. Increased access to transplantation for blood group B cadaveric waiting list candidates by using A2 kidneys : Time for a new nation system. *Am J Transplant* 2002 ; 2 : 94-99.
12. Gloor JM, Lager DJ, Moor SB, Pineda AA, Fidler ME, Larson TS, Grande JP, Schwab TR, Griffin MD, Prieto M, Nyberg SL, Velosa JA, Textor SC, Platt JL, Stegall MD. ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation* 2003 ; 7 : 971-977.
13. Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, et al. ABO-incompatible living donor kidney transplantation : results and immunological aspects. *Transplant Proc* 1995 ; 27 : 271.
14. Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, et al. Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation. *Transplantation* 1998 ; 65 : 224-228.
15. Tanabe K, Tokumoto T, Ishikawa N, Shimizu T, Okuda H, Ito S, Shimmura H, Inui M, Harano M, Manu M, Shiroyanagi Y, Yagisawa T, Nakajima I, Fuchinoue S, Toma H. ABO-incompatible living donor kidney transplantation under tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc* 2000 ; 32 : 1711-1713.
16. Bannett AD, McAlack RF, Morris M, Chopek MW, Platt JL. ABO-incompatible renal transplantation : a qualitative analysis of native endothelial tissue ABO antigens after transplantation. *Transplant Proc* 1989 ; 21 : 783-785.
17. Slapak M, Evans P, Trickett L, Harris KR, Gordon P, Matini A, Mocelin AJ. Can ABO-incompatible donors be used in renal transplantation? *Transplant Proc* 1984 ; 16 : 75-79.
18. Alexandre GPJ, Squifflet JP, De Bruyere M, Latinne D, Reding R, Gianello P, Carlier M, Pirson Y. Present experiences

- in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc* 1987 ; 19 : 4538-4542.
19. Toma H, Tanabe K, Tokumoto T, et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible renal transplantation. A single-center experience. Abstract 894. American Transplant Congress annual meeting, Boston, May 2004. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 402.
 20. Tanabe K, Tokumoto T, Ishida H, et al. Three-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation under pretransplant one-week immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid. Abstract 893. American Transplant Congress annual meeting, Boston, May 2004. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 402.
 21. Gloor JM, Larson TS, Lager DJ, et al. ABO incompatible kidney transplantation with and without splenectomy using non-A2 blood group donors. Abstract 542. American Transplant Congress annual meeting, Boston, May 2004. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 307.
 22. Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. ABO-incompatible kidney transplantation without splenectomy using antigen-specific immunoabsorption and rituximab. Abstract 892. American Transplant Congress annual meeting, Boston, May 2004. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 401.
 23. Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoabsorption and rituximab. *Transplantation* 2003 ; 76 : 730-743.
 24. Toma H, Tanabe K, Tokumoto T. Long-term outcome of ABO-incompatible renal transplantation. *Urol Clin North Am* 2001 ; 28 : 769-780.
 25. Tanabe K, Tokumoto T, Ishida H, Toma H, Nakajima I, Fuchinoue S, Teraoka S. ABO-incompatible renal transplantation at Tokyo Women's Medical University. Cecka and Terasaki (eds) : *Clinical Transplants*, Los Angeles : UCLA Immunogenetics Center, 2003 : 175-181.
 26. Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, et al. Clinicopathological analysis of rejection episodes in ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Proc* 1996 ; 28 : 1447.
 27. Onitsuka S, Yamaguchi Y, Tanabe K, Takahashi K, Toma H. Peritubular capillary deposition of C4d complement fragment in ABO-incompatible renal transplantation with humoral rejection. *Clin Transplantation* 1999 ; 13(Suppl 1) : 33-37.
 28. Fidler ME, Gloor JM, Lager DJ, Larson TS, Griffin MD, Textor SC, Schwab TR, Prieto M, Nyberg SL, Ishitani MB, Grande JP, Kay PA, Stegall MD. Histologic findings of antibody-mediated rejection in ABO blood-group-incompatible living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 101-107.
 29. Tanabe K, Tokumoto T, Ishida H, et al. Prospective analysis and successful treatment of thrombotic microangiopathy in renal allografts under tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc* 2001 ; 33 : 3688.