

特集：腎移植

ABO 血液型不適合腎移植 Update

高橋 公太

はじめに

ABO 血液型不適合腎移植の治療戦略は新しい知見が明らかになるにつれ、その治療方法に変遷がみられる。今回は ABO 血液型不適合腎移植における新しい知見と治療戦略について述べたい。

成績を向上させた因子

その背景には 3つの主な因子があげられる。第一は全国での多施設が参加してわが国の統計解析を実施し、その成果を参考にしたことである^{2~4)}。第二に生着のメカニズム (accommodation, B-cell tolerance) と急性抗体関連型拒絶反応 (acute antibody-mediated rejection : acute AMR) の発生メカニズムが明らかになり、その治療戦略が確立したことである^{5~12)} (図 2)。第三の因子として、その治療戦略に従って新しい免疫抑制薬がこれらの移植に臨床応用されたことがあげられる。

現 状

わが国では欧米諸国に比べて献腎(死体腎)の提供がきわめて少ないため、腎移植の適応を拡大する目的で ABO 血液型不適合腎移植が 1989 年から実施された¹⁾。2007 年 12 月現在、その数は 1,231 例に達し、生体腎移植の 20% を超えている。特に 2001 年以降の成績は一段と向上し適合移植のそれと遜色なくなっている^{2,3)} (図 1)。

治療戦略

ABO 血液型不適合移植腎(臓器)を生着させる治療戦略

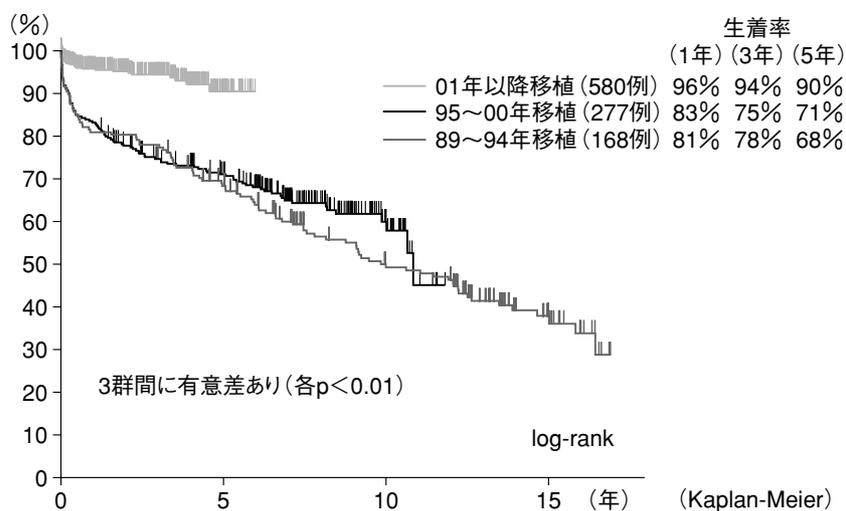


図 1 ABO 血液型不適合腎移植における年代別の成績

2001 年以降では飛躍的な成績の向上がみられており、適合移植の成績と遜色ない。
(日本 ABO 血液型不適合研究会)

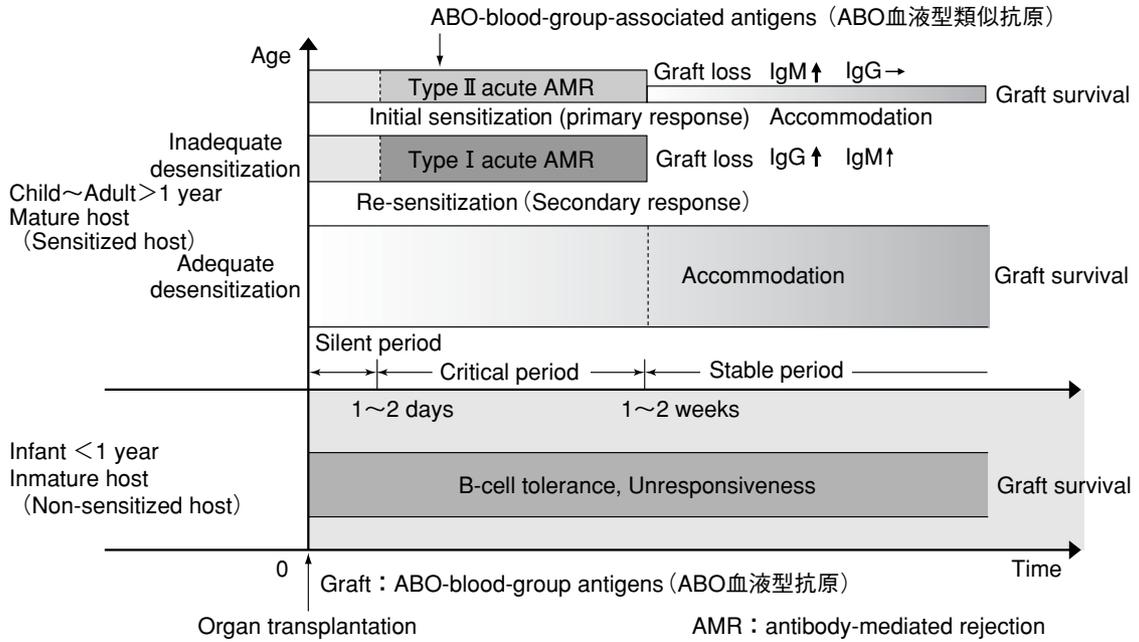


図 2 ABO 血液型不適合臓器移植の生着メカニズム

1 歳以下では感作されていない(血清抗 A, 抗 B 抗体が産生されていない)場合と 1 歳以上の感作されている(血清抗 A, 抗 B 抗体が産生されている)場合には、生着のメカニズムには相違があると考えられる。

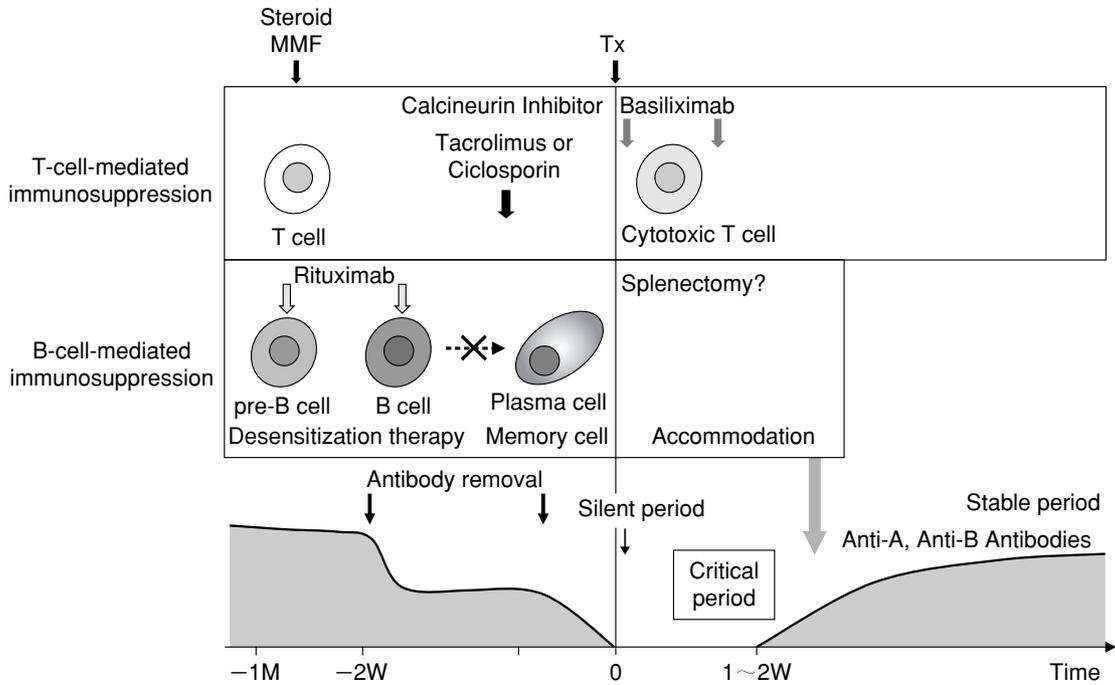


図 3 ABO 血液型不適合腎移植における免疫抑制療法

は、大きな 4 つの柱に支えられている^{8,9)}(図 3)。すなわち、脱感作療法、抗体除去療法、抗凝固療法、および感染予防である。

しかしこれらの治療戦略は、新しい知見が明らかになる

につれその治療法にも変遷がみられる。従来は血清中の抗 A, 抗 B 抗体を除去する抗体除去療法や抗体産生を抑制するために脾摘などにかかなり比重がおかれていたが、最近最も重要な治療法として位置づけられているのは、臨界期間

(critical period)に I 型の acute AMR を予防するために抗体産生を抑制することを目的とした移植前の脱感作療法である。

1. Accommodation を安全に誘導する免疫抑制療法

前に述べてきた知見から, ABO 血液型不適合腎移植における免疫抑制療法の第一の治療方針として, accommodation を安全に誘導・成立させるまでの期間, すなわち臨界期間に, ABO 血液型抗原とそれに対する抗体のどちらかをなくす方向で治療すればよいことになる。しかし現状では, この臨界期間に強い抗原刺激を受けても, それに対して免疫応答しないように抗体除去や抗体産生を抑制してのぐ方法しかない。近い将来, accommodation を安全に誘導するため, ABO 血液型抗原の抗原性を消失させるような薬剤や抗体が開発されれば, これらの治療法の必然性は当然なくなる。

<注釈メモ>

①accommodation

邦文では, 免疫学的順応という。グラフトの血管内皮細胞の表面に ABO 血液型抗原があり, レシピエントの血中にそれに対する抗体があるにもかかわらず, 抗原抗体反応が発生しない状態, すなわち acute AMR が起こらず, グラフトが生着する状態をさす²⁾。したがって, ABO 血液型不適合腎移植における免疫抑制療法において, この臨界期間をいかに乗り越えるかが課題となる。

Accommodation 誘導のメカニズムについては移植された臓器の ABO 血液型糖転移酵素の産生低下により ABO 血液型抗原の抗原性の低下が考えられる(図 4)。

②ABO 血液型関連抗原に起因する急性抗体関連型拒絶反応(acute AMR)の分類

この acute AMR は, 移植後 2~7 日目に発生しやすく, accommodation が成立するまでの臨界期間に発生する。

抗原の種類により, 2 つに分類される^{8,9)}(表 1, 2)。

Accommodation と ABO 関連による acute AMR の発生メカニズムについては, 誌面の都合上, 過去の論文を参考にさせていただきたい。

2. 現時点でできる免疫抑制療法

Acute AMR を抑制する治療戦略を一言で言うと, 「臨界期間に ABO 血液型関連抗原による抗原刺激が入ってもそれに対して免疫応答しない免疫抑制療法を実施し, さらに acute AMR の原因となる感染症を予防することが大切である^{8,9)}。すなわち, acute AMR の発生を予防するために, 移植前に抗体の産生を抑制し, さらに抗体をできる限り除去する方法である。

Accommodation が誘導・成立したら, グラフトの抗原性が消失するので, 抗体産生がなされても acute AMR は発生しない。したがって, この臨界期間を越えたならば過剰な免疫抑制状態にならないように, 適合移植と同様な免疫抑制療法に切り替えていくことが重要である。

次に ABO 血液型不適合腎移植の具体的な免疫抑制療法について述べる。

3. 具体的な免疫抑制療法

1) 体外免疫調節: 血清抗 A, 抗 B 抗体の除去療法

血清抗 A, 抗 B 抗体の除去について, 除去効率に差があるものの, どのような方法でも本質的な問題ではない^{13~15)}。できる限り抗体を除去したほうが望ましいが, 以前に比べて厳格ではなくなった。われわれは, 移植前, 原則として血清抗体価を 16~32 倍以下にしている。

抗体除去療法後リバウンドを起こす例は, 免疫学的にハイリスクと考えて後で述べる脱感作療法をやり直したほうがよい。リバウンドを起こす症例に何度も抗体除去療法を繰り返して見かけ上抗体価を下げて, レシピエントの抗体産生能(生体防御機能)が抑えられていないので, 移植後, acute AMR を起こす可能性が高い。また, 抗体除去後, 血清蛋白質の喪失により血清膠質浸透圧の低下を招き血管内脱水にならないように, 術前に補正しておくことが大切である。術中および術直後, レシピエントが血管内脱水に陥り, 術後, 急性腎不全になると, 拒絶反応との鑑別が難しくなる。抗体除去療法は移植前に実施するが, 移植後は後述するが, II 型の acute AMR が発生しない限り原則として実施しない。

以前に比べて厳格に実施されなくなった理由として 2 つの要因が考えられる。

①現行の血清抗体価の測定は赤血球表面の ABO 抗原に対する抗体量を測定しているが, 血管内皮細胞にある ABO 抗原の構造が赤血球表面の ABO 抗原と違うため, 現在の抗体価測定法では, 真の意味での抗体測定がなされていない(図 5)。

②血清中にある抗体量は現在の測定法で高力価を示していても, その絶対量としてそれほど多くないのではないか。

このような理由から, 移植前の抗体除去法は, accommodation が誘導されるまで不適合グラフトが吸着体として働くので, それまでの血清中の抗体を取り除くことが目的である。裏返せば, 臨界期間に発生する I 型の acute AMR では爆発的な量の抗体産生が起こることが示唆される。

2) 免疫抑制薬による薬物療法

T 細胞免疫と B 細胞免疫の両面の免疫抑制療法が必要

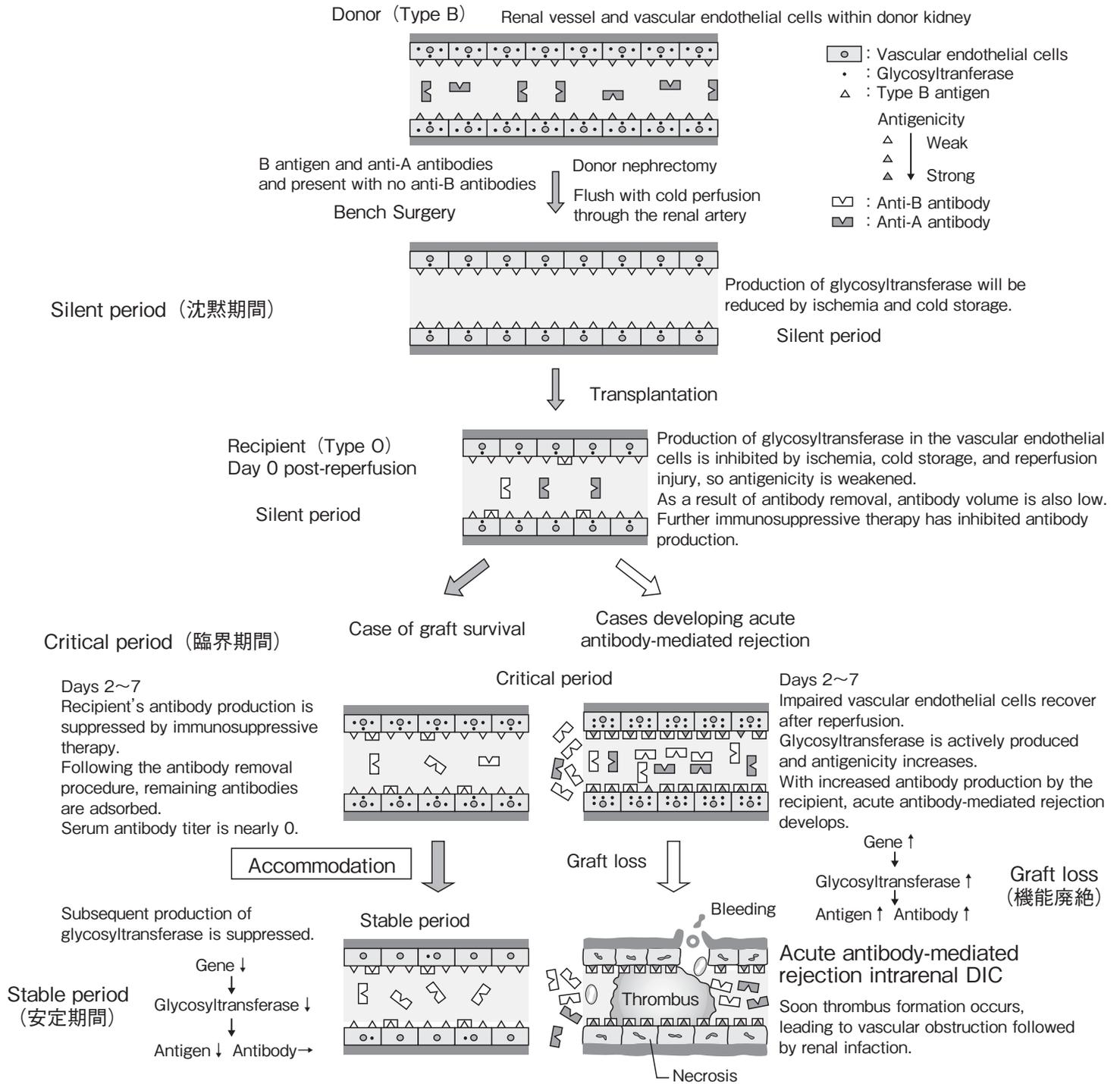


図 4 Accommodation のメカニズム

ABO 血液型抗原を支配している ABO 血液型糖転移酵素, ABO 血液型遺伝子と密接な関係があると考えられる。ドナーの血液型が B 型, レシピエントが O 型を想定している。

となる。これらが移植免疫に及ぼす時期の相違から, 一般に開始時期の目安として, 前者は細胞性拒絶反応を予防するために移植直前から開始し, 投与量は減るもののグラフトが生着している限り終生必要となる。後者は, acute AMR

を予防するために移植前から開始し, accommodation が誘導・成立するまでが主体となる。

A. T 細胞免疫抑制療法(細胞性拒絶反応の抑制)

原則として適合移植の免疫抑制療法と同様にすればよ

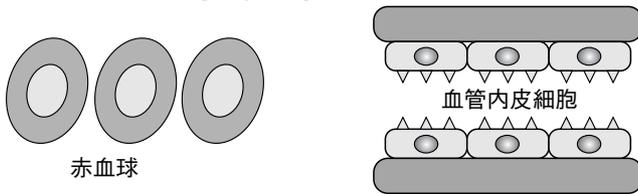
表 1 ABO 血液型不適合腎移植における拒絶反応の分類

・細胞性拒絶反応：T-cell-mediated rejection ：HLA 抗原
・抗体関連型拒絶反応(液性拒絶反応)： B-cell-mediated rejection ：抗 A、抗 B 抗体 抗 HLA 抗体 不規則抗体などが原因

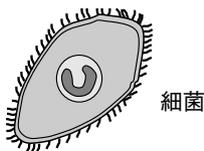
▼図 5 ABO 血液型関連抗原(ABO-blood-group-related antigen)

ABO 血液型関連抗原(ABO-blood-group-related antigen)は、大きく ABO 血液型抗原(ABO-blood-group antigen)と ABO 血液型類似抗原(ABO-blood-group-associated antigen)に分けられる。赤血球表面と血管内皮表面の ABO 血液型抗原の糖鎖抗原蛋白質にも相違がみられる。

1. ABO-blood-group antigens



2. ABO-blood-group-associated antigens



い。具体的にはカルシニューリン阻害薬(シクロスポリン、タクロリムス)をベースに低用量のステロイドを加味し、第 3 の免疫抑制薬として代謝拮抗薬(ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、およびミゾリビン)や最近では導入期に抗体療法(バシリキシマブ)を加えることが多い。

細胞性拒絶反応の治療：細胞性拒絶反応が発生した場合、ステロイドパルス療法を第一選択として、それでも難治性の拒絶反応ではムロモナブ-CD3 や塩酸グスペリムスを追加する。

B. B 細胞性免疫抑制療法(acute AMR の抑制)

Accommodation が誘導されればグラフトの抗原性が消失するので、それまで抗体産生を抑制すればよい。この臨界期間は、移植後 1~2 週間の幅があるので、その間に抗体価が上昇すると acute AMR が発生する。ひとたび acute

表 2 ABO 血液型関連抗原に起因する急性抗体関連型拒絶反応の分類

	I 型	II 型
臨界期間の好発時期	早い	遅い
レシピエントの状態	免疫的ハイリスク	易感染症
免疫抑制療法： 脱感作療法	不十分	Over-immunosuppression の可能性あり
抗原	ABO 血液型抗原	ABO 血液型類似抗原
感作	再感作	初感作
応答	二次応答	一次応答
程度	激しい	I 型より弱い
抗体産生	爆発的	ゆっくり
臨床経過	速い	遅い
抗体価	IgG ↑ > IgM	IgM ↑ IgG →
治療	反応せず	応答する
予防	脱感作療法	感染予防
予後	グラフトロス	生着する場合もあり

AMR が発生すると、現行の拒絶反応の治療ではコントロールすることは難しく、ほとんどの症例が機能廃絶する。したがって、免疫学的順応が誘導・成立前に血清抗体価が上昇するような免疫抑制療法は不適切であり、抗体産生を十分抑制するために移植前より脱感作療法を実施する。

① I 型の acute AMR の治療

I 型の acute AMR は、再感作、すなわち二次応答であるため、経過が速く、その程度も激しい。ひとたび発生したら残念ながら現行の拒絶反応の治療法ではほとんど効果がみられず、機能廃絶する。機能廃絶したならば、速やかにグラフトを摘出することが望ましい。治療が遅れると凝固因子が失われて disseminated intracoagulation syndrome (DIC) になりやすい(表 2)。

② II 型の acute AMR の治療

II 型の acute AMR は敗血症などの細菌感染などに惹起される場合が多い。初感作であるため、I 型の拒絶反応に比べてその進行は遅く、その程度も軽い。しかし、治療を早めにしないと機能廃絶する。下記の治療法を同時に実施する(表 2)。

拒絶反応の治療：抗凝固療法と抗体除去療法を速やかに実施する。頻回の抗体除去を実施すると低蛋白血症に陥りやすいので、その補正には十分注意する。

感染症の治療：敗血症の起炎菌を同定して、感受性のある抗生物質を投与する。脾摘を実施されている場合は易感染性が助長される可能性があるため注意する。

3) 脱感作療法(desensitization therapy)

ABO 血液型不適合腎移植治療戦略において最も重要で

基本的な治療である^{8,9)}。

前述したように、ABO 血液型不適合腎移植では accommodation が誘導されるまでの臨界期間に抗 A、抗 B 抗体の産生能をできる限り抑制するためには、移植前から脱感作療法が必要となる(図 2)。

脱感作療法の開始日の目安として、われわれは 1 カ月前から維持量の免疫抑制薬を投与する。その根拠は、過去のデータから 1 カ月間、免疫抑制療法を実施すれば血清免疫グロブリン値を有意に低下させることができるからである^{16,17)}。

このような治療法により、移植直後、血中の抗体量を減少させ、さらに産生能を抑制すれば、acute AMR をほとんど抑制することができる。

accommodation が誘導されると、血清抗体価が上昇しても acute AMR の徴候である発熱や血清クレアチニン値の上昇などの臨床症状や所見がみられない。以後 B 細胞免疫に対する免疫抑制療法は弱めにし、適合移植と同様に細胞性拒絶反応を抑制するための T 細胞免疫に対する免疫抑制療法を主体にする。

ABO 血液型不適合腎移植をすべて免疫学的ハイリスクとみなし免疫抑制療法を強めると、過剰免疫抑制状態(over-immunosuppression)となり、思わぬ日和見感染(opportunistic infection)などの合併症を招くので注意を要する。

脾摘の意義とその有無：脾臓は抗体を産生する臓器であることには誰も異論はないが、ABO 血液型不適合移植に脾摘が本当に必要であるのかは別の問題である^{18,19)}。わが国の ABO 血液型不適合腎移植の臨床統計でも、ほとんどの例で脾摘が実施されてきた^{2,3)}。しかし、免疫学的順応が移植後 1~2 週間という比較的短期間(臨界期間)に誘導・成立することが明らかにされた現在、移植後 1~2 週間の抗体産生を抑制する目的のためのみの脾摘は必要ないという結論に達している^{8,9,18~20)}。したがって、その代わりに移植前十分に脱感作療法を実施し、免疫学的順応が誘導されるまで抗体産生を抑制することが大切である。

4) 抗凝固療法

生着例において移植後 1~2 週間、すなわち臨界期間においては、血清抗体価は限りなく 0 に近づいている。これは移植前、抗体除去後に残存した抗体が移植腎に吸着されているからである。血管内皮細胞の表面にある ABO 血液型抗原がそれに対する抗体と反応しているので、移植臓器の微小血管では local DIC (intrarenal DIC) が発生して微小血栓が形成されている²¹⁾。したがって、血栓形成を予防する治療として、具体的には抗 DIC 療法すなわち抗凝固療法

が必要となる。比較的軽度の凝固異常の段階から抗凝固療法を開始することを勧める。抗凝固薬としてヘパリン、低分子ヘパリン、メシル酸ナファモスタットやメシル酸ガベキサートなどが使用されている。また、前述したように、II 型の拒絶反応の発生時には治療に反応するので、速やかに抗凝固療法を実施する。

5) 感染症の予防

移植後、accommodation が完全に成立するまでに感染症、特に敗血症にかかると、ときに、これを契機に II 型の acute AMR が発生することがある。

細菌表面には血液型類似物質の糖鎖抗原を保持していることから、感染症を契機に感染に対する中和抗体(IgM 抗体)が形成され、これが移植臓器の血管内細胞の表面にある ABO 血液型抗原と交差反応して、移植臓器傷害型の acute AMR を惹起させるからである。したがって移植後、免疫学的順応が成立するまで感染症の予防は重要である。

最近の研究とトピックス

ABO 血液型不適合腎移植の治療戦略が先行し、成績が向上すると、基礎的研究がなされなくなる可能性があることを筆者は以前から危惧していた。最近、若手の研究者の成果がいくつか散見されるので紹介したい。

われわれのグループの田崎らはヒト腎皮質における ABO 糖鎖抗原蛋白質のプロテオーム解析で、赤血球と血管内皮細胞の表面にある ABO 抗原の糖蛋白の違いを指摘している²²⁾(図 5)。このことは、accommodation の誘導・成立や acute AMR の発生メカニズムの解明に寄与するかもしれない。また、広島大学の伊禮らは NKT 細胞が抗体産生に重要な役割を果たしていることを指摘し、今後 NKT 細胞を制御することが、糖鎖抗原特異的脱感作療法の鍵になることを示唆している²³⁾。

さらに臨床面では、最近のトピックスとして抗 A、抗 B 抗体を選択的に除去する選択的血液型抗体吸着器 Biosynsorb を復活させたことがあげられる。最大の長所は、凝固因子が二重濾過血漿分離交換法(double filtration plasmapheresis: DFPP)に比べて失われないので、手術時の出血傾向が少なく、安全に移植手術ができる点である²⁴⁾。

以上 ABO 血液型不適合腎移植の最近の知見と治療戦略について述べた。

文 献

1. Takahashi K, Tanabe K, Ooba S, et al. Prophylactic use of a

- new immunosuppressive agent, deoxyspergualin, in patients with kidney transplantation from ABO-incompatible or preformed antibody positive donors. *Transplant Proc* 1991 ; 26 : 1078-1082.
2. Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al. The Japanese ABO-incompatible Kidney Transplantation Committee. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 1089-1096.
 3. Takahashi K, Saito K, et al. the Japanese ABO-incompatible Kidney Transplantation Committee. Present status of ABO-incompatible kidney transplantation in Japan. *Xenotransplant* 2006 ; 13 : 118-112.
 4. Takahashi K. ABO-incompatible organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2007 ; 12 : 409-414.
 5. Takahashi K. Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation : Why do kidney grafts survive? *Transplant Proc* 2004 ; 36(Suppl 2S) : 193-196.
 6. Takahashi K. Accommodation in ABO-incompatible Kidney Transplantation. Amsterdam : Elsevier, 2004 : 1-209.
 7. Takahashi K. A new concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant* 2005 ; 19 (Suppl 14) : 76-85.
 8. Takahashi K. Recent findings in ABO-incompatible kidney transplantation—Classification and therapeutic strategy for acute antibody-mediated rejection due to ABO-blood-group-related antigens during critical period preceding establishment of accommodation. *Clin Exp Nephrol* 2007 ; 11 : 128-141.
 9. Takahashi K. ABO-incompatible kidney transplantation—establishing a scientific framework, Amsterdam : Elsevier, 2007 : 1-93.
 10. West LJ. B-cell tolerance following ABO-incompatible infant cardiac transplantation. *Transplantation* 2006 ; 81 : 665-671.
 11. West LJ, Phil D, Stacy M, et al. ABO-incompatible heart transplantation infants. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 793-800.
 12. West LJ, Karamiou T, Dipchard AI, et al. Impact on outcome after listing and transplantation, of a strategy to accept ABO blood group-incompatible donor heart for neonates and infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006 ; 131 : 455-461.
 13. Takahashi K. Pretransplant extracorporeal immunomodulation. In : *Accommodation in ABO-incompatible Kidney Transplantation*, Chapter 7. Amsterdam : Elsevier, 2004 : 55-65.
 14. Nishi S, Hasegawa S, Takahashi K, et al. The safety measures for double filtration plasma apheresis (DFPP) before ABO incompatible kidney transplantation. In : Takahashi K (ed) *ABO-incompatible Organ Transplantation from Japan*. Amsterdam : Elsevier, 2006 : 91-95.
 15. Rydler L, Bengtsson A, Nilsson K, et al. *In vitro* assessment of a new ABO immunosorbent with synthetic carbohydrates attached to sepharose. *Transplant Int* 2005 ; 17 : 666-672.
 16. Takahashi K. Timing of the start of immunosuppressive therapy (duration of desensitization therapy). In : *Accommodation in ABO-incompatible Kidney Transplantation*, Chapter 8. Amsterdam : Elsevier. 2004 : 94-95.
 17. Saito K, Nakagawa Y, Takahashi K, et al. Pinpoint targeted immunosuppression ; Anti-CD20/MMF desensitization with anti-CD25 in successful ABO-incompatible kidney transplantation without splenectomy. *Xenotransplant* 2006 ; 13 : 111-117.
 18. Alexandre GPJ, Bruyere MDE, Squifflet JP, et al. ABO incompatible living donor renal homografts. *Neth J Med* 1985 ; 28 : 231-234.
 19. Alexandre GPJ, Squifflet JP, DeBruyere M, et al. Splenectomy as a prerequisite for successful human ABO-incompatible renal transplantation. *Transplant Proc* 1985 ; 17 : 138-143.
 20. Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* 2003 ; 5 : 145-148.
 21. Takahashi K. A review of humoral rejection in ABO-incompatible kidney transplantation with local (intrarenal) DIC as the underlying condition. *Acta Med Biol* 1997 ; 45 : 95-102.
 22. 田崎正行, 吉田 豊, 田口いづみ, 他, ヒト腎皮質における ABO 糖鎖抗原タンパク質のプロテオミクス解析. *日腎会誌* 2008 ; 50 ; 3 : 313.
 23. 伊禮俊充, 田中友加, 井手健太郎, 他, 抗血液型抗体産生 B 細胞の分化様式への NKT 細胞の関与と血液型不適合臓器移植への応用の可能性, 第 15 回 ABO 血液型不適合移植研究会抄録集, 2008 : 13.
 24. 中川由紀, 齊藤和英, 高橋公太, 他. ABO 血液型不適合腎移植における Biosynsorb 抗体吸着療法の復活, 第 15 回 ABO 血液型不適合移植研究会抄録集, 2008 : 9.