

# 当科における ABO 不適合腎移植前の 抗血液型抗体除去療法の現況

井上高光、佐藤 滋、沼倉一幸、齊藤 満  
堀川洋平、柿沼秀秋、富樫寿文、松浦 忍  
土谷順彦、大山 力、佐藤一成、羽瀨友則  
秋田大学医学部 生殖発達医学講座 泌尿器科学分野

## <緒 言>

日本はドナー不足の現状にあり、献腎移植の候補に選ばれる確率が非常に低い現状では、ドナーを家族内に求めざるを得ない場合が殆どである。しかし、レシピエントがドナー血液型に対する抗体を持つ組み合わせである、血液型不適合のドナーしか家族内にいない場合もある。我々は1998年2月から2004年6月までに87例の生体腎移植を施行し、そのうち11例（12.6%）が血液型不適合の組み合わせであったので報告する。

## <対象と方法>

2001年2月27日から2004年6月29日までに施行した、血液型不適合生体腎移植11例を対象とした（図1）。年齢は23～62歳（平均45.5歳）、ドナー年齢は47～77歳（平均58.6歳）、組み合わせは、親子間6例、夫婦間5例、血液型はA→Oが3例、B→Oが2例、AB→Aが3例、A→Bが1例、B→Aが2例であった。原疾患はSLE 1例、FGS 1例、MPGN 1例、IgA腎症1例のほかは慢性糸球体腎炎（腎生検なし）であった。透析歴はCAPD 0～16年（平均4.2年）、HD 0～20年（平均7.2年）であった。HLAは2/6-6/6 mismatch（平均3.3/6 mismatch）であった（表1）。

免疫抑制法は、術前1週間前からの免疫抑制剤（タクロリムス（FK）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、メチルプレドニゾロン（mPSL））の投与、術前の抗血液型抗体除去（二重膜濾過法（DFPP）、血漿交換（PEX））、移植日腎移植直前の脾臓摘出、術後の抗凝固療法（フサン（FUT）、ワーファリン、プロスタグランジン I<sub>2</sub>（PGI<sub>2</sub>））投与、で行った（図2）。

抗血液型抗体はIgM、IgGともに術前8倍以下になるよう、移植前週までにDFPPを数回行い、直前の高値に対しては凝固因子がDFPPでは除去されてしまうことを考慮しPEXを施行した。DFPPは血漿分離器OP-08W、血漿成分分画器evaflux2Aを用い、処理量3000ml、置換液としてPPF200-300ml使用した。PEXは血漿分離器OP-08Wを用い、AB型新鮮凍結血漿20単位（約3800ml）を交換した（図3）。

N=86, 1998年2月～2004年6月

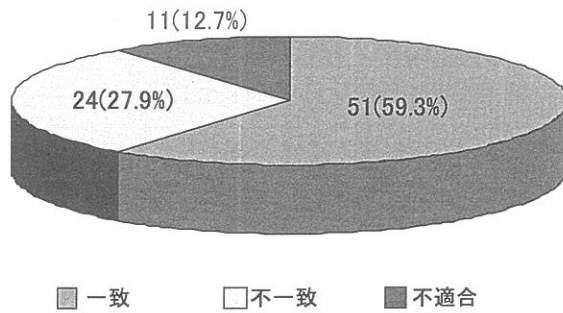


図1. 当科腎移植のABO血液型適合・不適合

表1. Patients characteristics

症例	年齢	性別	移植日	組合せ	血液型	donor 年齢	原疾患	CAPD	HD	HLA mismatch
①	38	男	2001.2.27	親子間	A→B	59	CGN	3年	-	3/6
②	39	女	2002.2.21	親子間	AB→A	64	SLE	-	20年	2/6
③	29	女	2002.6.25	親子間	A→O	53	FGS	11年	4年	2/6
④	51	男	2002.12.3	夫婦間	A→O	47	CGN	16年	3年	4/6
⑤	23	女	2003.6.3	親子間	AB→A	48	CGN	-	3年	2/6
⑥	48	女	2003.7.1	親子間	A→O	77	IgA	-	12年	3/6
⑦	54	女	2003.9.30	夫婦間	AB→A	58	CGN	4年	1年	4/6
⑧	62	男	2003.11.18	夫婦間	B→A	57	MPGN	-	2年	6/6
⑨	55	男	2003.12.2	夫婦間	B→A	58	CGN	7年	9年	5/6
⑩	39	男	2004.3.2	親子間	B→O	69	CGN	1年	18年	3/6
平均	43.7	-	-	-	-	59.0	-	4.2年	7.2年	3.4/6

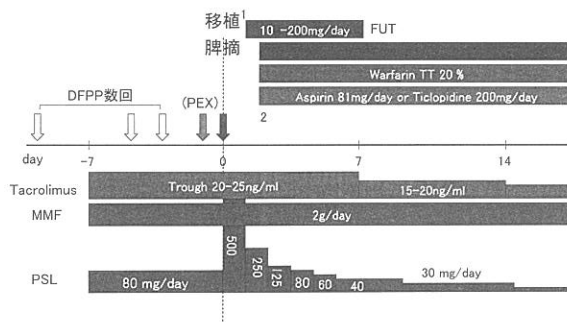
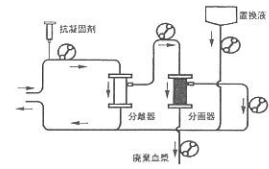


図2. 当科におけるABO不適合腎移植での免疫抑制法

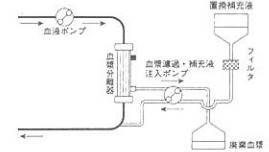
・二重膜濾過血漿交換法 (DFPP)

血漿分離器: OP-08W  
 血漿成分分離器: evaflux 2A  
 血漿処理量: 3000ml  
 置換血漿製剤: PPF 300-500ml



・血漿交換法 (PEX)

血漿分離器: OP-08W  
 置換血漿製剤: FFP 20U (約3800ml)



→ 抗血液型抗体をIgM, IgG共に凝集法で8倍以下を目標。16倍以下でも移植施行。

図3. 抗体除去療法

<結果>

抗血液型抗体除去療法前の抗血液型抗体価は、IgM 4～128倍 (平均33倍)、IgG 0～256倍 (平均78倍) であり、DFPP 0～6回 (平均2.7回) および PEX 0～2回 (平均0.6回) により術前抗血液型抗体価を IgM 1～16倍 (平均3.4倍)、IgG 0～16倍 (平均6.9倍) へ下げることができた (表2)。血液型組み合わせ別で見ると、特に A→O の3症例において、抗血液型抗体除去療法前の抗血液型抗体価 IgM 32～128倍 (平均74.6倍)、IgG 256倍 (平均256倍) と高値であったが、DFPP 4～6回 (平均5回) および PEX 0～2回 (平均1回) により術前抗血液型抗体価を IgM 1～4倍 (平均2.3倍)、IgG 16倍 (平均16倍) へ下げることができた (表2)。

全例で術前1週間前からの免疫抑制剤 (FK trough 値20～25ng/ml、MMF 2 g/day、mPSL80mg/day) の投与を開始した。全例で移植日腎移植直前に脾摘を施行した。

FK trough は2週間後に15ng/ml、4週間後に10ng/mlを目標とし、mPSLは術当日500mg/dayから漸減し1週間後に40mg/day、4週間後に10mg/dayとした。MMFは全例2 g/dayで投与開始したが、下痢の出現などで減量した例が3例あった。初めの3例では術直後の追加免疫抑制としてデオキシスパーガリン (DSG) を300mg/day、7～14日間投与した。

術後抗凝固療法としてFUTをday1から100～150mgで4例に投与したほか、ワーファリンをday3から6例に投与しトロンボテストで20%を目標にコントロールした。また、アスピリンを4例、塩酸チクロピジン2例、PGI2を5例で投与した。

拒絶反応は2例で認め、1例は細胞性拒絶であり mPSL500mg ×3days で軽快した。1例は細胞性拒絶と液性拒絶の混合であり、day9からの Cre 上昇と抗 A 抗体上昇 (32倍) に対して day17 の腎生検で確認された糸球体係蹄の血栓像 (腎内 DIC) に対するステロイドパルス療法 (mPSL500mg ×3days) が奏効せず、day37の再腎生検での微小血栓の顕在化から液性拒絶増悪を診断し、更にステロイドパルス (mPSL500mg ×3days) を2回、血漿交換2回、DSG (250mg ×14days)、FUT、heparin、オルソクロナル T3 (OKT3) 投与の治療も奏効しなかった。Day52に血液透析再導入となっている。免疫抑制過剰のためサイトメガロウイルス感染症出現し、ガンシクロビルを投与した。

1例で day52に液性拒絶から graft loss となった他は全例生着中であり移植腎機能は良好である。生存率は100%、生着率は91% (10/11) である。

表2. 抗体除去療法の効果

症例	血液型	抗体除去前		抗体除去回数		移植前(抗体除去後)	
		IgM価(倍)	IgG価(倍)	DFPP	PEX	IgM価(倍)	IgG価(倍)
①	A→B	4	0	0	0	4	0
②	AB→A	32	2	3	0	16	1
③	A→O	64	256	6	0	2	16
④	A→O	128	256	5	2	1	16
⑤	AB→A	32	2	2	0	2	2
⑥	A→O	32	256	4	1	4	16
⑦	AB→A	16	4	2	0	4	2
⑧	B→A	16	2	1	1	1	2
⑨	B→A	16	2	1	1	1	2
⑩	B→O	16	16	2	1	1	2
平均		35.6	79.5	2.6	0.6	3.6	6.0

## <考 察>

ABO 血液型不適合移植の場合、レシピエントがドナー血液型に対する抗体を持つため、腎血管内皮と抗血液型抗原との抗原抗体反応が腎内の DIC を引き起こし、急性抗体関連型液性拒絶反応が起こりやすい<sup>1)</sup>。これを予防するため当科では術前1週間からの免疫抑制剤投与と、二重膜血漿ろ過療法や血漿交換法といった術前1週間の抗血液型抗体除去療法、移植術直前の脾摘による術後抗体産生の抑制、腎内の DIC による腎微小循環障害の抑制のための抗凝固療法の4本柱で免疫抑制を行っている。

抗体除去は二重膜血漿ろ過療法と単純血漿交換法の2種類の血漿交換療法を組み合わせで行う。DFPPは血漿分離器(OP-08W)で分離した約3000mlの血漿を血漿分画器(evaflux2A)を用い膜の穴よりも小さな分子を膜外へ分画して体に戻す。大きな分子はそのまま廃棄し、その分を300-500mlのPPFで置き換える。単純血漿交換法は約3800mlの血漿を血漿分離器(OP-08W)で分離しそのまま廃棄し、30~40単位のFFPと置き換える。これらを組み合わせ、抗血液型抗体価をIgG、IgMともに移植術当日の朝の測定で凝集法で8倍以下を目標としているが、IgG、IgMいずれも16倍でも施行可能としている<sup>2)</sup>。

抗体除去療法の効果は、A型ドナーからO型レシピエントの組み合わせで、術前IgM抗体価がいずれの症例も256倍と高い傾向にあり、DFPPを行ってもすぐにリバウンドで上昇するため、

---

頻回の治療を必要とした。しかしながら平均5回のDFPPと1回の血漿交換でIgG,IgMいずれも16倍まで抗体価を下げることができ、移植を施行できた。Graft lossとなった症例ではやはり術前抗体価がIgM32倍、IgG256倍と高い傾向にあり、術後10日でIgG抗体価が32倍まで上昇した。

Graft lossとなった1症例では、A型ドナーからO型レシピエントの組み合わせであったこと、抗A IgG抗体価が32倍となつてからの1回目治療が数日遅れた上、この時点で抗体除去療法を行わなかったこと、CMV感染症に対するガンシクロビル投与による腎機能への影響、77歳と高齢のドナーであったことなどがgraft lossの要因として考えられた。

Tanabeら<sup>3)</sup>はABO血液型不適合腎移植の長期成績について、生着率が3年で79%、5年で75%、8年で73%とし、血液型適合、不一致例との比較で5年、8年成績で有意差なしと報告している。我々の成績の詳細は今後の経過を待たねばならないが、現時点ではこの報告と比較しても遜色なく、血液型適合、不一致例との比較においても有意な差を認めない。この成績は、血液型不適合のドナーしか家族内にいない場合のレシピエントにとって大きな福音であると考えられる。

#### 参 考 文 献

- 1) 高橋公太：ABO血液型不適合腎移植、移植33(3): 145-160、1999
- 2) Shimmura H, Tanabe K, Ishikawa N, et al. Role of anti-A/B antibody titers in results of ABO-incompatible kidney transplantation.: Transplantation 70: 1331-1335, 2000
- 3) Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, et al. Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation.: Transplantation 65: 224-228, 1998