

## 原著論文

自治医科大学附属病院における  
ABO 血液型不適合腎移植石川 暢夫, 佐久間康成, 藤原 岳人,  
宮本 直志, 貫井 昭徳, 安土 正裕,  
八木澤 隆

## 要 約

わが国ではドナーの適応を拡大する一つの方法として、ABO 血液型不適合生体腎移植が数多く実施されている。今回、自治医科大学附属病院における ABO 血液型不適合腎移植に対して臨床的検討を行った。

2003年4月から2007年12月までに当院で施行した生体腎移植54例中、ABO 血液型不適合腎移植10例を対象 (ABO 不適合群) とし、同期間の ABO 血液型適合腎移植44例をコントロール群 (ABO 適合群) とした。

ABO 不適合群では、移植前1週間より導入免疫抑制薬としてタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、メチルプレドニゾロンの服用を開始、抗ドナー血液型抗体に対し全例移植前に血漿交換を施行。さらに全例脾摘を施行、バシリキシマブを術当日および術後4日目に投与した。

2008年3月までの成績は、ABO 不適合群では生存率、生着率は各々90%、100%、ABO 適合群では97.7%、97.7%であった。急性拒絶反応は、ABO 不適合群2例 (20%)、ABO 適合群12例 (27.2%) に認めた。両群とも重篤な合併症は認めなかった。当院で施行した ABO 血液型不適合症例は、その移植成績 (患者生存、移植腎生着)、急性拒絶反応発生率等において、血液型適合症例と比較し同等であった。わが国の腎移植臨床登録集計報告 (2006年実施症例) によれば923例中215例 (23.3%) が ABO 血液型不適合症例であり、国内のドナーの現状から ABO 血液型不適合症例は今後も増加する傾向にあると考えられた。

(Key words : ABO 血液型不適合腎移植, 免疫抑制, 脾摘, 血漿交換)

## I. はじめに

献腎移植症例が少ないわが国では、ドナーの適応を拡大する一つの方法として、生体腎移植において ABO 血液型不適合腎移植が数多く実施されている。血液型不適合腎移植は、移植腎血管内皮細胞に発現されている血液型抗原に対してレシipient体内に存在する自然抗体である抗 A 抗 B 抗体が反応して、いわゆる抗体関連型拒絶反応 (antibody-mediated rejection, AMR) により、移植後早期の移植腎

機能廃絶をいかにして回避するかが最大の問題であった。これに対して、1985年にベルギーの Alexandre らが、術前に血漿交換を行い、さらに脾摘を加えることにより、ABO 血液型不適合腎移植を計画的に安全に施行できることを報告した<sup>1)</sup>。わが国においては、1989年に高橋らが二重濾過血漿分離交換法 (double filtration plasmapheresis, DFPP) と脾摘により血液型不適合腎移植を実施、安定した成績を報告し<sup>2)</sup>、その後、わが国の腎移植ドナーの状況か

表1 患者背景 (ABO 血液型不適合群, 適合群)

	ABO 不適合群 (n=10)	ABO 適合群 (n=44)	p-value
R 年齢 (歳)	48.9±12.4	38.8±13.2	0.039
Sex M/F	5/5	29/15	
D 年齢 (歳)	53.2±11.7	55.2±12.1	ns
Sex M/F	3/7	14/30	
R 術前透析期間(月)	35.0±21.9	40.9±44.9	ns
HLA-AB ミスマッチ数	2.10±1.29	1.84±0.89	ns
DR ミスマッチ数	0.80±0.79	0.86±0.70	ns

R: レシピエント, D: ドナー. 各項目 mean±SD で示す.

ら ABO 血液型不適合腎移植は確立した治療法として普及し, また, 世界的にも ABO 血液型不適合腎移植は増加傾向にある<sup>3-5)</sup>.

わが国の腎移植臨床登録集計報告 (2005, 2006年実施症例) によれば<sup>6, 7)</sup>, 2005年は生体腎移植833例中174例 (20.9%) が, また2006年は923例中215例 (23.3%) が ABO 血液型不適合症例であり, 今後も増加する傾向にあると考えられる. 今回, 自治医科大学附属病院において施行した ABO 血液型不適合腎移植症例に対して, 臨床的検討を行った.

## II. 対象と方法

### A. 対象

2003年4月から2007年12月までに自治医科大学附属病院で施行した生体腎移植は54例 (全例, 一次移植) であった. そのうち, ABO 血

液型不適合腎移植10例 (18.5%) (A 不適合4例, B 不適合5例, AB 不適合1例) を対象とした. 平均年齢はレシピエント48.9歳 (24~68歳), ドナー53.2歳 (41~76歳) であった. レシピエントの術前透析期間は, 平均35ヵ月 (11~81ヵ月) であった (表1, 2). また, 同期間に当院で施行した ABO 血液型適合腎移植44例 (81.5%) (適合一致30例, 適合不一致14例) をコントロール群とした. コントロール群の平均年齢はレシピエント38.8歳 (9~63歳), ドナー55.2歳 (29~80歳) であった. また, レシピエントの術前透析期間は, 平均40.9ヵ月 (0~137ヵ月) であった. ABO 不適合群および適合群の患者背景を表1に, ABO 不適合症例の詳細を表2に示した. ABO 不適合群および適合群の患者背景の統計学的解析には, Wilcoxon の順位検定を用い,  $p < 0.05$  を有意とした.

表2 ABO 血液型不適合症例

R (Age/Sex)	原疾患	透析歴	D	不適合	HLA-AB	DR	LCT
①24/M	CGN	37ヵ月	51/母	A→O	0 ミスマッチ	0	neg
②39/F	PCK	81ヵ月	41/姉	AB→A	0	0	neg
③53/F	DM	15ヵ月	76/母	AB→B	1	1	neg
④46/M	IgA 腎症 + DM	49ヵ月	41/妻	B→A	3	0	neg
⑤44/F	PCK	51ヵ月	46/夫	A→B	3	1	neg
⑥53/M	CGN	18ヵ月	48/妻	B→O	3	0	neg
⑦64/M	痛風腎	45ヵ月	61/妻	A→B	3	2	neg
⑧50/F	DM	24ヵ月	50/夫	AB→O	2	1	T/B w, c pos
⑨68/M	DM	19ヵ月	69/妻	B→O	3	2	neg
⑩48/F	膜性腎症	11ヵ月	49/夫	B→O	3	1	neg

CGN: chronic glomerulonephritis, PCK: polycystic kidney, DM: diabetes mellitus,

LCT: lymphocyte cytotoxicity test, neg: negative, T/B w, c pos: T&B cell warm&cold positive

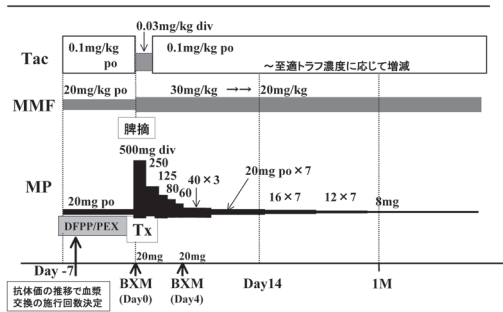


図1 ABO血液型不適合腎移植：免疫抑制プロトコール

- ① 移植前1週間 (Day-7) より, Tac 0.1mg/kg/day, MMF 20mg/kg/day, MP 20mg/day 内服開始.
- ② 術前 DFPP もしくは PEX 施行 (その回数は, 不適合抗体価の推移により決定).
- ③ BXM (basiliximab) (Day0, 4) 併用.
- ④ 全例脾摘術施行.
- ⑤ 維持免疫抑制薬: Tac, MMF, MP.

なお, ドナー手術は全例, 内視鏡下手術 (後腹膜腔アプローチ) で腎摘を施行した。

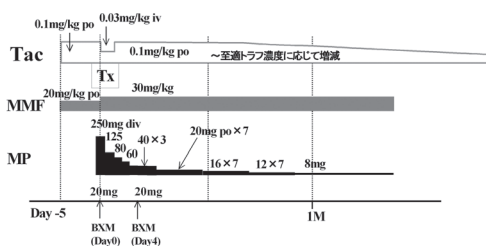
ABO 血液型不適合移植の定義であるが, ABO 式血液型で, 例えば A 型ドナーから O 型レシピエントへの移植 (輸血では, 異型輸血として禁忌) のことであり, 具体的には血液型: ドナー→レシピエントが, A もしくは B もしくは AB→O, A もしくは AB→B, B もしくは AB→A 間の移植である。また, 本論文中で示す血液型適合一致移植とは, 血液型ドナー→

レシピエントが, A→A, B→B, AB→AB, O→O 間の移植のことであり, さらに血液型適合不一致移植とは, 血液型ドナー→レシピエントが, O→A もしくは B もしくは AB, A→AB, B→AB 間の移植のことである。

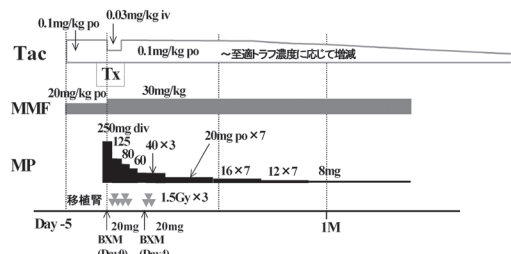
## B. 免疫抑制プロトコール

### 1. ABO 血液型不適合症例

ABO 血液型不適合症例における免疫抑制プロトコールを図1に示した。原則として, 移植7日前よりカルシニューリン阻害薬: タクロリムス (Tac) 0.1mg/kg/day, 代謝拮抗薬: ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 20mg/kg/day, ステロイド: メチルプレドニゾロン (MP) 20mg/day の内服を開始し, 術前に DFPP もしくは全血漿交換 (plasma exchange, PEX) を計2~3回施行。DFPP もしくは PEX の施行回数は, 不適合抗体価 (抗ドナー血液型抗体価) の推移をみて適宜判断し, 原則として抗ドナー血液型抗体価を IgG, IgM とともに16倍以下に下げた移植手術に臨んだ。さらに全例において, 予め移植前に, あるいは移植当日に脾摘を施行, 抗 CD25抗体 (バシリキシマブ, BXM) 20mg/回を術当日および術後4日目の2回使用した。抗 CD20抗体 (リツキシマブ, rituximab) 使用症例はなかった。MP は, 移植当日は500mg/day を投与し, 以後250mg, 125mg, 80mg と漸減した。さらに抗凝固療法として, メ



ABO血液型適合(一致)



ABO血液型適合(不一致)

図2 ABO血液型適合(一致・不一致)腎移植：免疫抑制プロトコール

- ① 移植前5日 (Day-5) より, Tac 0.1mg/kg/day, MMF 20mg/kg/day 内服開始.
- ② BXM (Basiliximab) (Day0, 4) 併用.
- ③ 維持免疫抑制薬: Tac, MMF, MP.

\* 血液型不一致例では, 溶血予防のため移植後1週間以内に3回移植腎局所照射.

シル酸ナファモスタット 3 mg/kg/day を術直後から術後 7 日目まで持続静注投与，術後 8 日目よりアスピリン 100 mg/day を経口投与した。移植後の維持免疫抑制薬は Tac，MMF，MP の 3 剤併用とした。

## 2. ABO 血液型適合症例

ABO 血液型適合症例における免疫抑制プロトコルを図 2 に示した。原則として移植 5 日前よりカルシニューリン阻害薬：Tac 0.1 mg/kg/day あるいはシクロスポリン（CYA）8 mg/kg/day のいずれかと，代謝拮抗薬：MMF 20 mg/kg/day の内服を開始し，BXM 20 mg/回を術当日および術後 4 日目の 2 回使用した。MP は，移植当日より 250 mg/day 投与し，以後 125 mg，80 mg と漸減した。移植後の維持免疫抑制薬は Tac あるいは CYA に加え，MMF，MP の 3 剤併用とした。また，適合不一致例では，ドナー持

ち込みの native な末梢血幹細胞をたたく（移植腎を介しての溶血性貧血ならびに GVHD 発症を予防する）目的で，移植腎への局所放射線照射を術後 1 週間以内に 3 回（1.5 Gy/回）施行した。

## C. 検討項目

全例，移植後の入院期間中に，移植腎に拒絶反応あるいは薬剤腎毒性等が疑われた場合，もしくは移植腎機能が安定している場合でも退院前には移植腎生検を施行した。

ABO 血液型不適合症例および適合症例の両群において，2008 年 3 月までの成績（患者生存，移植腎生着），急性拒絶反応（acute rejection, AR）の有無，移植後の主な合併症，感染症等を検討した。また，ABO 血液型不適合症例においては，移植前の抗ドナー血液型抗体（抗 A/抗 B IgG, IgM 抗体）に対する処置等

表 3 ABO 血液型不適合症例（移植前）

R (Age/Sex)		抗 A/B 抗体価		移植前処置
		初診時	術当日	
①24/M	A 不適合	抗 A IgM16倍 IgG16倍	1 倍 1 倍	術前 DFPP 1 回 + PEX 1 回
②39/F	B 不適合	抗 B IgM32倍 IgG64倍	4 倍 4 倍	術前 DFPP 1 回 + PEX 2 回 移植時：左腎摘（PCK）+ 脾摘
③53/F	A 不適合	抗 A IgM32倍 IgG32倍	8 倍 4 倍	術前 DFPP 1 回 + PEX 1 回
④46/M	B 不適合	抗 B IgM 8 倍 IgG 8 倍	1 倍 2 倍	胆石症→移植 3 ヶ月前に腹腔鏡下胆摘 + 脾摘. 術前 DFPP 1 回 + PEX 1 回
⑤44/F	A 不適合	抗 A IgM32倍 IgG16倍	感度以下 感度以下	術前 DFPP 1 回 + PEX 1 回 移植時：左腎摘（PCK）+ 脾摘
⑥53/M	B 不適合	抗 B IgM64倍 IgG64倍	1 倍 16倍	術前 DFPP 3 回 + PEX 3 回
⑦64/M	A 不適合	抗 A IgM16倍 IgG64倍	2 倍 2 倍	術前 DFPP 1 回 + PEX 2 回
⑧50/F	A/B 不適合	抗 A IgM128倍 IgG256倍 抗 B IgM128倍 IgG256倍	2 倍 8 倍 8 倍 64倍	MMF 2 ヶ月間内服→LCT neg MMF 中止後も LCT neg 持続. 抗 A/B 抗体価高値→移植 1 ヶ月前に脾摘. 術前 DFPP 1 回 + PEX 3 回
⑨68/M	B 不適合	抗 B IgM 8 倍 IgG32倍	感度以下 4 倍	術前 DFPP 1 回 + PEX 2 回
⑩48/F	B 不適合	抗 B IgM64倍 IgG128倍	1 倍 8 倍	術前 DFPP 1 回 + PEX 2 回

DFPP: double filtration plasmapheresis, PEX: plasma exchange, MMF: mycophenolate mofetil, LCT: lymphocyte cytotoxicity test, neg: negative

ならびに移植前後の抗ドナー血液型抗体価の推移を検討した。

なお、抗ドナー血液型抗体価は、全例、自治医科大学附属病院輸血・細胞移植部において測定、IgG抗体は間接抗グロブリン法、IgM抗体は生食法により測定した。

### Ⅲ. 結果

#### 1. ABO血液型不適合症例：移植前処置および抗ドナー血液型抗体価の推移

移植前の抗ドナー血液型抗体価（初診時および術当日）ならびに抗ドナー血液型抗体（抗A/抗B IgG, IgM抗体）に対する処置を表3に示した。症例①, ②, ③, ④, ⑤, ⑦, ⑨, ⑩は、術前にDFPPもしくはPEXをプロトコールどおり計2～3回施行、移植当日の抗ドナー血液型抗体価はIgG, IgMともに16倍以下であることを確認し、脾摘術+腸骨窩腎移植術を施行した。

腹腔鏡下脾摘術を移植時に同時に施行することを原則としているが、症例②, ⑤はともに原疾患が多発性嚢胞腎（Polycystic kidney, PCK）であり、移植床の確保を目的に自己腎の摘出が必要なため、開腹手術にて脾臓と左腎を摘出した後に左腸骨窩腎移植術を施行した。症例④は胆嚢炎の既往がある胆石症を有していたため、移植後の肝胆道系の合併症を回避する目的で、あらかじめ移植3ヵ月前に腹腔鏡下胆摘および脾摘術を施行した。

症例⑥は抗ドナー血液型抗体価の上がり方が不十分な（抗体除去後にreboundを起こす）ため、結果的に術前にDFPP3回およびPEX3回（計6回）を施行、移植当日の抗ドナー血液型抗体価はIgG, IgMともに16倍以下であることを確認し、腹腔鏡下脾摘術+腸骨窩腎移植術を施行した。

症例⑧は血液型AB→Oのケースで、初診時のリンパ球クロスマッチ（lymphocyte cytotoxicity test, LCT）で、T細胞、B細胞ともに陽性であった。そのため、免疫抑制薬MMF500mg/dayを2ヵ月間投与した後、LCTでT、B細胞とも陰性となった。MMF中止後もLCTでT、B細胞とも陰性が持続、一方で抗ドナー血液型抗体価は128～512倍と推移していたため、移

植1ヵ月前に腹腔鏡下脾摘術を施行、術前にDFPP1回およびPEX3回（計4回）を施行、術当日の抗B IgG抗体価は64倍であったが、十分なインフォームド・コンセントのもと腸骨窩腎移植術を施行した。

#### 2. 移植成績：ABO血液型不適合と適合症例の比較

##### 1). 患者生存率、移植腎生着率

2008年3月までの成績は、ABO不適合群（観察期間7ヵ月～52ヵ月）では、患者生存率90.0%、移植腎生着率100%であった（表4）。一方、ABO適合群（観察期間3ヵ月～59ヵ月）では、患者生存率97.7%、移植腎生着率97.7%であった。

ABO不適合群の症例③（表4）は、術後4ヵ月時に悪性リンパ腫（diffuse B cell lymphoma, EBウイルス非関連）と診断され化学療法を施行したが、移植後17ヵ月で死亡した症例であった（化学療法開始時に免疫抑制薬はMPのみとしたが、移植腎は死亡時まで生着）。ABO不適合群の生着期間および移植後観察期間中の最新の血清クレアチニン値、抗ドナー血液型抗体価を表4に示した。

ABO適合群では、移植後30ヵ月時に外傷性硬膜下血腫で死亡した1例（移植腎は死亡時まで生着）、また、移植後26ヵ月で慢性移植腎症（CAN）により移植腎機能が廃絶した1例を認めた。

##### 2). 急性拒絶反応（AR）

ABO不適合群において、ARを症例⑦, ⑨（表4）の2例（20.0%）に認めたが、移植腎生検上、血液型不適合移植に特有の抗体関連型拒絶反応ではなく細胞性拒絶反応で、いずれもステロイドパルスのみで軽快した。また、移植後の抗ドナー血液型抗体価の有意な上昇あるいは臨床的に拒絶反応と診断され、抗体除去を目的に血漿交換を要した症例はなかった。

ABO適合群においては、ARを12例（27.2%）に認めたが、うち移植後1ヵ月以内（退院時プロトコール生検を含む）のARは9例、移植後1ヵ月以降（主にステロイド離脱/免疫抑制剤減量後）のARは3例であった。ステロイドパルスのみで軽快したARは10例。ステロイド抵

表4 ABO 血液型不適合症例 (移植後)

R (Age/Sex)	AR	CMV-Ag	合併症・術後経過	生着期間/Cr	抗 A/B 抗体価 (最新)
①24/M	(-)	(-)	十二指腸潰瘍→clipping	52ヵ月/Cr1.21	抗 A IgM 8 倍, IgG 8 倍
②39/F	(-)	(+)*		50ヵ月/Cr0.75	抗 B IgM 4 倍, IgG 4 倍
③53/F	(-)	(+)*	術後 4 ヶ月時 diffuse B cell lymphoma →化学療法で CR その後, 再燃→17ヵ月時死亡	17ヵ月/Cr0.82 (dwf)	(-)
④46/M	(-)	(+)*		32ヵ月/Cr0.73	抗 B IgM 2 倍, IgG 4 倍
⑤44/F	(-)	(+)*	下肢深部静脈血栓症 →抗凝固療法で軽快	18ヵ月/Cr1.09	抗 A IgM 2 倍, IgG 1 倍
⑥53/M	(-)	(+)*		16ヵ月/Cr0.90	抗 B IgM 2 倍, IgG 2 倍
⑦64/M	(+)	(+)*	術後 2 週目に臨床的 AR → MP パルス施行により軽快. 退院時生検で AR (-)	13ヵ月/Cr1.43	抗 A IgM16倍, IgG16倍
⑧50/F	(-)	(+)	術後 4 週目に CMV-Ag180/ 50,000 (微熱+) ~ GCV の 投与で速やかに陰性化	11ヵ月/Cr0.73	抗 A IgM32倍, IgG16倍 抗 B IgM 4 倍, IgG 4 倍
⑨68/M	(+)	(+)*	退院時生検で AR (+)→ MP パルス施行により軽快.	8ヵ月/Cr1.53	抗 B IgM 2 倍, IgG 2 倍
⑩48/F	(-)	(-)		7ヵ月/Cr0.83	抗 B IgM 2 倍, IgG 1 倍

R: recipient, AR: acute rejection, CMV-Ag: cytomegalovirus antigenemia, (+)\*: 全細胞数50,000あたり, 陽性細胞数10未満. Cr: creatinine, dwf: death with functioning graft, GCV: ganciclovir

抗性の AR を 2 例に認めたが, いずれもデオキシスパーガリン (DSG) の投与を併用し軽快した。抗 CD3抗体 (ムロモナブ-CD3) を使用した症例はなかった。

### 3). サイトメガロウイルス (CMV) 感染症

ABO 不適合群では, CMV 血症を 8 例 (80.0%) (表 4) に認め, うち 1 例は症候性に発熱が出現したが, いずれも抗ウイルス薬ガンシクロビル (GCV) の投与で速やかに治癒した。

ABO 適合群では, CMV 血症を 23 例 (52.3%) (うち 15 例は全細胞数 50,000 あたり陽性細胞数 10 未満) に認めた。23 例中 6 例 (発熱 5 例, 上腹部痛 1 例) は症候性, 17 例は CMV 血症のみであった。いずれの症例もガンシクロビル (GCV) の投与で, 重篤化することなく治癒した。

### 4). その他の合併症

移植後の合併症として, ABO 不適合群では, G-CSF 投与を必要とした好中球減少症 1 例, 十二指腸潰瘍 (clipping 施行) 1 例, 深部静脈血栓症 1 例を認めた。

一方 ABO 適合群では, G-CSF 投与を必要と

した好中球減少症 8 例, リンパ漏 1 例, 尿漏 1 例, 移植腎 VUR 1 例, 出血性膀胱炎 (アデノウイルス感染に起因) 2 例を認めた。

## IV. 考察

今回, 自治医科大学附属病院で施行した ABO 血液型不適合症例は, 短期成績ではあるが, その移植成績 (患者生存, 移植腎生着), 急性拒絶反応発生率, 移植後の合併症, 感染症等において, 血液型適合症例と比較し同等であった。なお, ABO 不適合群および適合群の患者背景の中でレシピエントの年齢に有意差を認めたが (表 1), これは今回の ABO 不適合群 10 例中 7 例が 40~60 歳代の夫婦間の移植であり, わが国の ABO 不適合かつ夫婦間腎移植のレシピエントの高齢化の傾向が, 当施設での症例にも反映されている結果と考えられた<sup>6,7)</sup>。

わが国では 1989 年 1 月に当時著者らも在籍していた東京女子医科大学で ABO 血液型不適合腎移植が実施されて以来, 2005 年末までに全国 65 施設で 850 例以上が実施され, その長期成績は同時期に行われた血液型適合腎移植と統計学

的有意差がないことが明らかにされている<sup>8)</sup>。

血液型不適合腎移植は AMR が移植腎機能廃絶の最大の原因である。移植腎血管内皮細胞や尿管上皮細胞に発現しているドナー血液型抗原は、移植手術とともにレシピエント体内に持ち込まれ、抗原負荷・抗原刺激となる。既に“自然抗体”として抗ドナー血液型抗体産生能を有する memory B cell, plasma cell はこの抗原刺激に対する免疫応答として爆発的に抗体産生を開始する。これらを回避するために国内の諸施設では、種々の免疫抑制療法に加え血漿交換、脾摘が実施されてきた<sup>8)</sup>。わが国で実施された血液型不適合腎移植の詳細な臨床的検討から高橋らは、AMR は血液型不適合腎移植後 1～2 週間以内に発症し、この時期を過ぎれば抗体価が上昇しても AMR が発症するリスクは著しく低下することを指摘<sup>9)</sup>、さらに抗原ならびに抗体が存在するにも関わらず免疫反応が起こらない状態、すなわち免疫学的順応 (accommodation) が成立することを示している<sup>10)</sup>。今回の対象 ABO 不適合腎移植 10 例の観察期間中の最新の抗ドナー血液型抗体価は、表 4 に示すように初診時と比較し、いずれも低値であるが存在しているものの、移植腎機能は安定しており、accommodation が成立していると考えられる。

当院の ABO 不適合腎移植の免疫抑制プロトコールは、移植 7 日前よりカルシニューリン阻害薬+代謝拮抗薬+ステロイドの内服を開始しているが、国内の諸施設と比較してもその投与量は多くはなく、また移植前の投与期間も短いと考えている。また、ABO 適合腎移植の免疫抑制プロトコール (移植 5 日前よりカルシニューリン阻害薬+代謝拮抗薬の内服を開始) と比較しても、極めて強力に免疫抑制を行っているわけではない。むしろ、ABO 不適合腎移植においては、移植前の血漿交換療法において、抗ドナー血液型抗体価を IgG, IgM とともに原則として 16 倍以下に下げること、また、体内における主たる抗体産生場である脾臓摘出を病態に応じて移植前もしくは移植術中に全例施行することを重視している。その結果として、対象症例 (ABO 不適合腎移植) 中、症例⑥のように抗ドナー血液型抗体価の上がり方が不十

分な (抗体除去後に rebound を起こす) ケースでは、結果的に血漿交換を計 6 回施行した。また、症例⑧のように LCT で、T, B 細胞ともに陽性のため、まず代謝拮抗薬投与による脱感作療法で LCT 陰性を導き、抗ドナー血液型抗体価高値に対しては抗体産生場である脾臓を移植 1 ヶ月前に摘出、さらに移植前に血漿交換を連続して施行した。この症例⑥、⑧のようなケースは、今後も当然出現すると考えており、症例ごとに免疫抑制療法の検討が必要であることは言うまでもない。

一方で、術前の抗体除去によっても抗ドナー血液型抗体価が低下しにくい、もしくは抗体除去後に rebound を起こす high responder に対して、澤田らは、CD20 陽性 B 細胞非ホジキンリンパ腫の治療を目的として開発された、キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体である rituximab を用いた脱感作療法に脾臓を併用して ABO 血液型不適合腎移植を成功させている<sup>11,12)</sup>。欧米では、脳死ドナーからの献腎移植が見込まれる状況から、生体腎移植の中でいわゆる血液型不適合腎移植はしばらく省みられることが少なかつたが、臓器提供不足の状況から生体腎移植症例の占める割合が増加し、欧米でも 2000 年以降、rituximab を用いて脾臓を回避し、良好な成績を報告している<sup>3-5)</sup>。

rituximab は、補体依存性細胞障害作用 (complement-dependent cytotoxicity, CDC)、抗体依存性細胞介在性細胞障害作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) により B 細胞を抑制する<sup>13)</sup>。腎移植の領域では、rituximab はその B 細胞除去作用を利用し、(1) ABO 血液型不適合移植における脾臓回避、(2) 術前クロスマッチ陽性症例、(3) AMR の際のレスキュー、等を目的としての使用が報告されているが、欧米、また国内においても rituximab は免疫抑制薬としての認可はされておらず、rituximab を免疫抑制療法へ導入するにあたっては、至適投与量、投与時期、さらに効果 (長期成績) など依然として不明な点は多く、慎重な検討と対応が必要である。わが国の 2006 年の腎移植実施症例では、ABO 血液型不適合移植 215 例のうち、依然として脾臓は 135 例 (62.8%) に行われていた<sup>7)</sup>。

しかし、わが国のドナーの現状を考えると ABO 血液型不適合症例は今後も増加する傾向にあると考えられ、血液型不適合腎移植における脾摘回避を目的としての rituximab 併用免疫抑制プロトコールが国内外で進行中である<sup>3, 5, 14-16)</sup>。今回の対象症例 (ABO 不適合腎移植) 中、症例⑥および⑧などは、rituximab 導入により移植前の期間が短縮された可能性は少なからずあったと考えられた。

免疫抑制療法の進歩により腎移植の適応が拡大され、血縁間および非血縁間 (夫婦間) ABO 血液型不適合移植症例の成績も適合移植症例と同等<sup>8)</sup>となったこと、さらに脾摘や特別の処置を施行することなく ABO 血液型不適合移植を実施することが可能になれば、慢性腎不全に対する唯一の根本的治療である腎移植のよりいっそうの普及が期待できる。一方で、移植後の感染症 (とくに CMV 血症)、合併症、原疾患の再発等をさらに少なくするために、免疫抑制プロトコールの継続しての検討、維持免疫抑制薬の至適投与法のさらなる検討が必要であると考えられた。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) 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* 26: 1078-1082, 1991.
- 3) Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M et al.: Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J transplant* 4: 1315-1322, 2004.
- 4) Tyden G, Kumlien G, Genberg H et al.: ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant* 5: 145-148, 2005.
- 5) Gloor JM, Lager DJ, Fidler ME et al.: A comparison of splenectomy versus intensive posttransplant antidonor blood group antibody monitoring without splenectomy in ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 80: 1572-1577, 2005.
- 6) 日本臨床腎移植学会, 日本移植学会: 腎移植臨床登録集計報告 (2006) - 2 2005年実施症例の集計報告(2). *移植* 41: 340-350, 2006.
- 7) 日本臨床腎移植学会: 腎移植臨床登録集計報告 (2007) - 2 2006年実施症例の集計報告(2). *移植* 42: 414-422, 2007.
- 8) Takahashi K, Saito K, Takahara S et al.: Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 4: 1089-1096, 2004.
- 9) Takahashi K: Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation: Why do kidney grafts survive? *Transplant Proc* 36 (Suppl 2): 193S-196S, 2004.
- 10) Takahashi K: A new concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant* 19 (Suppl 14): 76-85, 2005.
- 11) Sawada T, Fuchinoue S and 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.
- 12) Sawada T, Fuchinoue S, Kawase T et al.: Preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusions, splenectomy and DFPP-enabled non-responders to undergo ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant* 18: 254-260, 2004.
- 13) Johnson P, Glennie M: The mechanisms of action of rituximab in the elimination of tumor cells. *Semin Oncol* 30: 3-8, 2003.
- 14) Tyden G, Donauer J, Wadstrom J et al.: Implementation of a protocol for ABO-incompatible



- kidney transplantation-a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation* 83: 1153-1155, 2007.
- 15) Saito K, Nakagawa Y, Suwa M et al.: Pinpoint targeted immunosuppression: anti-CD20/MMF desensitization with anti-CD25 in successful ABO-incompatible kidney transplantation without splenectomy. *Xenotransplantation* 13: 111-117, 2006.
- 16) Mitsuhashi N, Ito S, Fujita R et al.: ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy between husband and wife among the ever oldest patients. *Am J Transplant* 6: 3040-3041, 2006.

# ABO-incompatible living kidney transplantation at Jichi Medical University Hospital

Nobuo Ishikawa, Yasunaru Sakuma, Takehito Fujiwara,  
Naoshi Miyamoto, Akinori Nukui, Masahiro Yashi,  
and Takashi Yagisawa

## Abstract

ABO-incompatible living kidney transplantation (LKT) has been performed to widen the indications for kidney transplantation in Japan. We have been performing ABO-incompatible LKT at Jichi Medical University Hospital since April 2003. This study was designed to summarize our experience with ABO-incompatible LKT. We performed 54 cases of LKT between April 2003 and December 2007. Of these, 10 patients (group ABO-IC; 18.5%) received kidneys from ABO-incompatible donors and 44 patients (group ABO-C; 81.5%) received kidneys from ABO-compatible donors. During the induction phase of ABO-IC, tacrolimus (Tac), mycophenolate mofetil (MMF), and methylprednisolone (MP) were used for a 7-day period of pretransplantation immunosuppression. Basiliximab (BXM) was administered on the day of surgery and postoperative day 4. In all ABO-IC patients, plasmapheresis was performed to remove anti-AB antibodies prior to LKT, and splenectomy was performed at the time of or before LKT.

In ABO-IC, 1 patient with functioning graft died due to malignant lymphoma (diffuse B-cell lymphoma, EBV-non related). In ABO-C, 1 patient with functioning graft died due to traumatic subdural hematoma and hemodialysis was re-initiated in 1 patient following allograft failure. Patient and graft survival rates at the end of March 2008 were 90% and 97.7% for ABO-IC and 100% and 97.7% for ABO-C, respectively. Incidence of acute rejection was 20.0% in ABO-IC and 27.2% in ABO-C. No patients experienced any serious complications.

Our results demonstrate that LKT from an ABO-incompatible donor using a 7-day period of pretransplantation immunosuppression with Tac, MMF and MP is equivalent to LKT from an ABO-compatible donor. According to the Japanese Renal Transplant Registry, 923 transplantations were performed using living donors in Japan in 2006. Among these, 215 kidneys (23.3%) were donated from ABO-incompatible donors. In response to the shortage of deceased donors, ABO-incompatible LKT will spread in Japan.