

総 説

腎移植と血漿交換療法

高橋 公太^{*,**}・斎藤 和英^{*}・西 慎一^{**}^{*}新潟大学医学部泌尿器科, ^{**}同血液浄化部

Kidney transplantation and plasma exchange

Kota Takahashi^{*,**}, Kazuhide Saito^{*} and Shinichi Nishi^{**}^{*}Department of Urology, ^{**}Blood Purification Center, Niigata University School of Medicine

Summary Plasma exchange in the realm of kidney transplantation is indicated in the following three clinical situations: 1) ABO blood group type incompatibility, causing high circulating levels of anti-A and/or anti-B antibodies; 2) high circulating levels of anti-T cell antibodies; and 3) in the setting of focal glomerular sclerosis, where a 'vasculopermeability factor' responsible for renal glomerular protein loss results in the clinical manifestations of massive proteinuria. The objective of plasma exchange is to remove these antibodies or pathogenic factors from the patients.

Of the aforementioned clinical situations, only ABO blood group antigens and antibodies have been fully characterized and identified. The presence of anti-T cell antibody and a vasculopermeability factor are recognized, but have not been fully identified as of yet. At present, therefore, the effectiveness of plasma exchange for these latter two entities is varied. In this paper, we discuss plasma exchange in ABO-incompatible kidney transplantation, where its effectiveness is apparent.

Key words: kidney transplantation, plasma exchange, extracorporeal immunomodulation, ABO-incompatibility, anti-A, anti-B antibodies

はじめに

腎移植は免疫抑制法の進歩により、以前ではハイ・リスクと考えられていた症例にも適応が拡大されている。また、体外免疫調節の一方法である血漿交換を応用することによりさらにその適応拡大が望まれる。今回は、腎移植における血漿交換¹⁾の応用について述べたい。

1. 適 応

現在、腎移植の分野において血漿交換が適応される場合は、抗 A, 抗 B 抗体が関与している ABO 血液型不適合腎移植²⁻⁸⁾, T cell 抗体が関与している既存抗体陽性例の腎移植⁸⁻¹¹⁾と高度な蛋白尿の原因となる vasculopermeability factor が関与していると考えられている原疾患が巣状糸球体硬化症 (FGS) の腎移植などに限定されている¹²⁾。その目的は、病因物質の除去である。

これらのうち不適合腎移植に関与している ABO 血液型抗原, 抗体は同定されているが、後者 2 者の T cell 抗体や vasculopermeability factor の存在は認められているが、単一のものではないため、そのものは

同定されていない。従って後者 2 者に関して血漿交換の効果も一定していないのが現状である。

そこで今回は、紙面の都合もあり、その効果が明らかな ABO 不適合腎移植の血漿交換について述べたい。

2. ABO 血液型不適合腎移植

2.1 歴 史

ウィーン大学の病理学者 Karl Landsteiner は、1901 年ヒトの血液に ABO 型があることを発見した。この業績を認められてからは 1930 年ノーベル賞を授与されている。不適合腎移植は、1952 年に Hume^{ら¹³⁾}によって初めて行われたが、移植腎機能は発現しなかった。1964 年に Starzl^{ら¹⁴⁾}が 4 例行い、そのうち 1 例に長期生着をみている。わが国では 1965 年、稲生、太田^{ら¹⁵⁾}が free kidney を移植しているが、同様に生着に至らなかった。1967 年に園田^{ら¹⁶⁾}は偶然に移植前に何も処置せずに不適合間で生体腎移植を行ったところ長期生着をえている。Gleason^{ら¹⁷⁾}は 1967 年に不適合の腎移植の統計を行い、良好な成績が得られなかったことを報告していらい、これらの移植は影を潜めてしまった。その後しばらくして 1981 年に注目すべき論文が Slapak^{ら¹⁸⁾}から出された。そ

表1 ABO血液型不適合者間腎移植の歴史

1901年	Karl Landsteiner	ABO血液型発見
1952年	Hume	歴史的な経験初症例 生着に不成功
1964年	Starzl	4例中2例は生着に成功
1965年	稲生, 太田	生着に不成功
1967年	関田	生着に成功
1981年	Slapak	術後血漿交換を用い生着に成功
1985年	Alexandre	術前血漿交換と脾摘を用い生着に成功
1987年	Cardella	術前血漿交換と脾摘, 術後血漿交換を用い生着に成功
1987年	Bannett	術前免疫吸着を用い生着に成功
1989年	太田・高橋	術前DFPPと免疫吸着, 脾摘を用い生着に成功
1997年	本邦	1989年より37施設で268例施行

これは血液型を誤って移植した症例に起きた急性拒絶反応に血漿交換を施行したところ寛解を得ている。これが不適合例に血漿交換が有用であることを証明した最初の論文である。1982年に Bryneger ら¹⁹⁾は抗原性の弱いA₂型よりO型への移植して良好な成績を上げている。移植前に抗A, 抗B抗体の除去に血漿交換を使用し, 移植を計画的に始めたのはベルギーの Alexandre ら²⁾であり, また長期生着をえるためには脾摘が必要な条件であることを強調した。また, Cardella ら³⁾も同様な報告をしている。その後, 米国の Bannett ら²⁰⁾は抗体を選択的に除去するために免疫吸着を応用している。

わが国では筆者ら^{4-8,21)}が, 1989年に二重濾過血漿分離交換(double filtration plasmapheresis: DFPP)と免疫吸着法を組み合わせる移植前に抗体を除去し, さらに移植時に脾摘を施行し, 長期生着に成功したことを報告した。

1997年, ABO血液型不適合腎移植の委員会でわが国の実態を調べるためにアンケート調査をした²²⁾。アンケート用紙を全国124施設に送付し, 95施設より回答をえた。その結果全国37施設で不適合腎移植が施行されている。

これらの95施設では1989年より1997年6月までに2,806例の腎移植が施行されており, そのうち不適合例が268例である。不適合例は1989年全体の移植の3%であったが, 年々増加し, 1997年では21%に達しており, わが国においては不適合腎移植は普遍的な治療になっている。また, 1996年より不適合腎移植に伴う血漿交換が保険適用になったこともその普及に貢献していると思われる。このように不適合腎移植において血漿交換を含めた体外免疫調節, 血液浄化法は, きわめて重要な役割を果たしている(表1)。

表2 ドナー, レシピエントの血液型組み合わせ

血液型一致	血液型不一致	血液型不適合
A → A	A → AB	A → O
B → B	B → AB	B → O
AB → AB		
O → O	O → A	AB → O
	O → B	AB → A
	O → AB	AB → B
		A → B
		B → A

2.2 不適合移植になぜ体外免疫調節, 血漿交換が必要なのか

この質問に答えるためには, 不適合腎移植の拒絶反応^{23,24)}について説明が必須と思われる(表2)。

① ABO血液型不適合腎移植の拒絶反応

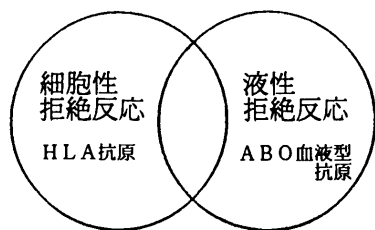
不適合における免疫反応は, 血液型抗原とその抗体が同定されているため, 拒絶反応のメカニズムを考える上で極めて明解で格好なモデルである。

免疫反応の源は, 幹細胞で始まり, Tリンパ球を中心とした細胞性免疫とBリンパ球系によって産生される液性免疫の2つに大きく別れる。拒絶反応も当然, その流れに沿って細胞性拒絶反応と液性拒絶反応に分類するのが自然である(図1)。

細胞性拒絶反応は, 周知の通りドナーの異なったHLA抗原をレシピエントのリンパ球が認識し, 主に尿細管, 間質をターゲットとして浸潤する反応である。

一方, 液性拒絶反応の病態を説明すると, ABO式血液型抗原は, 赤血球表面と同様に消化器, 呼吸器, および腎臓などの臓器に発現しており, 腎臓では, 動脈, 静脈, 糸球体係締および尿細管周囲の毛細血管(PTC)の内皮細胞表面, 遠位尿細管や集合管の基底膜の一部にA抗原, B抗原に存在している²⁵⁾。

この血管内皮細胞の血液型抗原に抗A, 抗B抗体が付着することにより, 抗原抗体反応が起こりこれが内皮細胞障害を惹き起こし, さらに血栓を形成し, 組



拒絶反応の種類	細胞性拒絶反応	液性拒絶反応 (intrarenal DIC)
主な病変部	尿細管, 間質	血管内皮細胞 ・糸球体係絨 ・PTC ・血管
主な病態	リンパ球浸潤	① 血栓形成 ② 顆粒球 遊走 マクロファージ 貪食作用

図1 ABO血液型不適合腎移植の拒絶反応

織は壊死 (necrosis), 硬塞 (infarction) に陥る (図2).

液性拒絶反応による腎組織の障害の程度は抗体量 (抗体価), 血管内皮細胞障害の程度, 障害の発生する血管 (動脈) の部位などにより決定される. また, 腎動脈は, 終末動脈で交通性がないため目詰りすればその末梢の組織は壊死, 硬塞に陥る. このように液性拒絶反応の病態は, 今まで述べてきた抗原抗体反応をきっかけとした local DIC であり, これは T cell 抗体陽性例や異種移植で発生する液性拒絶反応でも同様な機序が考えられる (図3).

このように細胞性, 液性拒絶反応の発生機序は異なるので, 組織学的に混在していてもその程度は必ずしも相関しない.

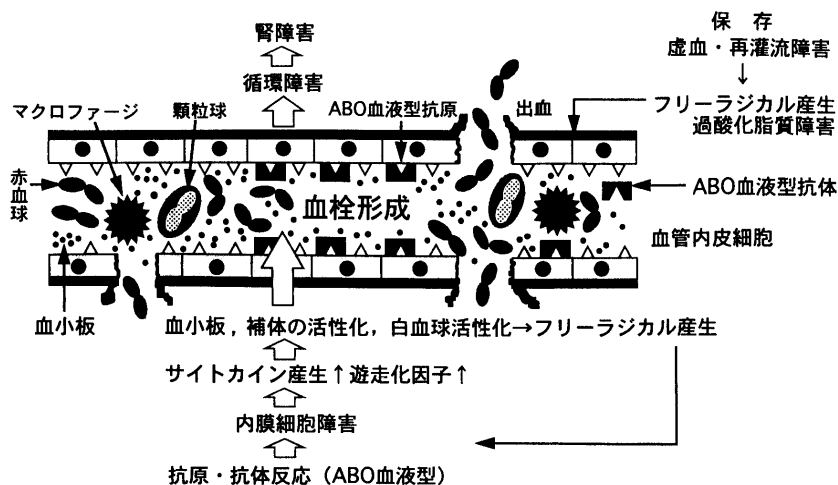


図2 ABO血液型不適合腎移植における液性拒絶反応 (intrarenal DIC) の病態とそのメカニズム

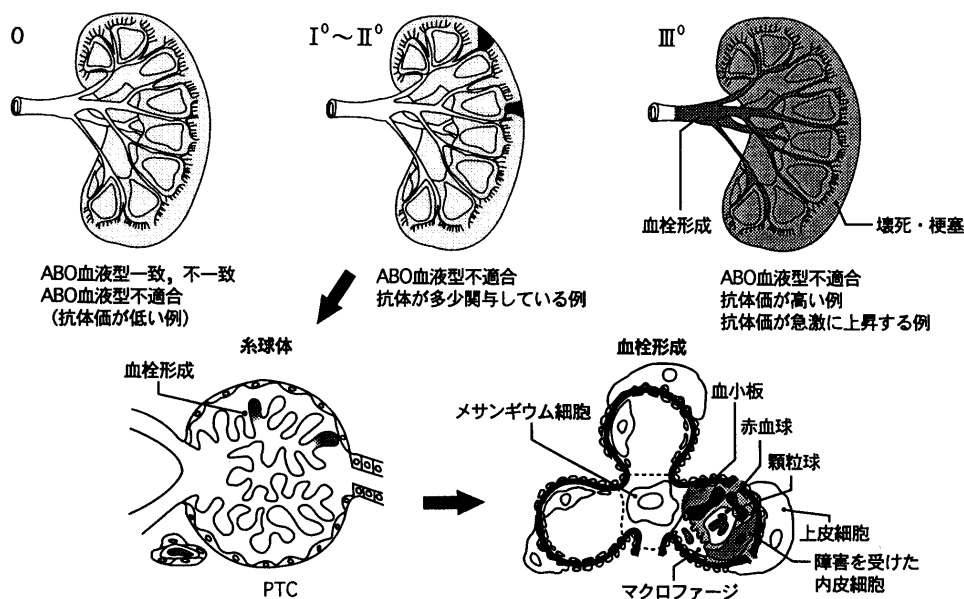


図3 ABO血液型不適合腎移植における液性拒絶反応 (intrarenal DIC) の程度

また、不適合の腎移植拒絶反応において液性拒絶反応の発生は、HLA を認識抗原とする細胞性拒絶反応に比べてはるかに大きな組織障害を与えることを念頭に入れて、免疫抑制法を考慮しなければならない。そのまず一步は、その原因となる抗 A、抗 B 抗体の除去から始まる。

2.3 不適合腎移植の適応

不適合例の適応について、症例を重ねるごとに、その経験を踏まえて下記のようにしている²⁵⁾。一般の腎移植が適応とされている透析患者、特に致命的な合併症がない例（悪性腫瘍、活動性の感染症、活動性肝障害など）。

① 小児は免疫抑制剤が十分使用できるため成績がよいので絶対適応と考えられる。一方、長期透析患者、高齢者では移植後合併症を併発し易いので注意を要する。

② ドナーに適切な ABO 適合、または不一致例がない。

③ 抗 A、抗 B 抗体価：移植前、抗体価が高い例では移植後拒絶反応が発生し、graft loss になる可能性があるため適応には注意する。

移植前の抗体除去で抗体価にリバウンドをきたす例は、免疫学的に high responder と考えられ、現在のところ移植は見合わせた方がよい。

④ T cell crossmatch test が陰性である。

⑤ informed consent が十分とれている。

2.4 抗 A、抗 B 抗体の測定法

抗 A、抗 B 抗体は、それぞれ IgG 抗体と IgM 抗体が存在する。その測定には IgG 抗体は間接 Coombs 法で、IgM 抗体は生理的食塩法で測定している。また、プロメリン法は、IgG、IgM 抗体両者を測定でき、しかも検出感度は前者の 2 方法よりも高い。血中に存

在する抗体量としては、IgM 型がはるかに多い²⁶⁾。

IgG 抗体と IgM 抗体、どちらを指標にすればよいかと言う点については、結論が出ていない。抗体価の上昇を伴う拒絶反応では、両者とも上昇する。

また、抗 A 抗体と A 抗原（A 型物質、凝集素）の免疫反応性は、抗 B 抗体と B 抗原のそれと比較すると高いと言われているが、臨床的に graft loss 例と比較すると両群に差は認められない。

従来より A 抗原には変異型があり、A₁ 抗原は、A₂、A₃…抗原よりも抗原性が強いので、A₁ 型のドナーからの不適合移植が一番回避されてきた。人種別に A 型の亜型をみると、日本人は 98% が A₁ である。一方、白人では A₁ 型が 80%、A₂ 型が 20% を占めている。欧米諸国では過去に A₁ 型よりも、A₂ 型のドナーが好んで選択され移植されてきたのもこのような背景による⁸⁾。

2.5 ABO 血液型不適合腎移植の導入期免疫抑制法

この移植の免疫抑制法について述べると①体外免疫調節、抗 A、抗 B 自然抗体、すなわち液性抗体の除去、②細胞性免疫を抑制する薬物療法、③脾摘、および④抗凝固療法の 4 つに大別される^{23,24)}。

これらを簡単に説明すると、体外免疫調節でできる限り液性拒絶反応の原因となる抗 A、抗 B 抗体を除去する。続いて薬物療法で細胞性免疫を抑制する。この目的は、細胞性拒絶反応の主役となる T リンパ球の抑制と液性抗体を産生する B リンパ球を抑制する。脾臓は、抗 A、抗 B 抗体を産生する主な臓器とされているので移植時、脾摘する。抗凝固療法は抗 DIC 療法の基本である。不適合腎移植では、これらの 4 つの治療は、相互に密接に関係しており、どれが欠けても成功しない（図 4）。

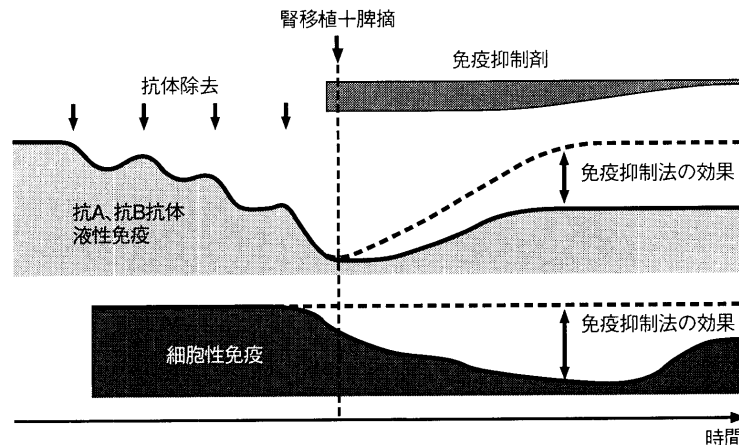


図 4 ABO 血液型不適合腎移植における免疫抑制法と生体防御機能の関係

① 移植前の体外免疫調節

不適合の液性拒絶反応の病態は intrarenal DIC であるので、まずその原因を取り除くことが基本的な治療となる。具体的には移植前、抗体価の値にもかかわらず患者の血清から抗 A、抗 B 抗体をできる限り除去することが基本となる。除去法として血漿交換と免疫吸着の 2 種類があり、それぞれ一長一短がある。効率からみれば前者が、選択性からみれば後者が優れている。どちらの方法にしても液性拒絶反応を抑制するためには移植直前の抗 A、抗 B 抗体価は、8 倍以下にすることが望ましい。ただし抗体価に関しては下げ過ぎて悪いことはないが、血漿交換の回数が多くなれば、凝固因子や血清蛋白が漏出するので、そのかね合いが重要である。

体外免疫調節，血液浄化法の実際

a) 全血漿交換

血漿交換は、血液を血球と血漿成分に分離し、分離した血漿成分に病因物質が含まれていると想定し分離血漿を廃棄し、代わりにヒト血漿などを補液して置換する方法である。分離方法には、遠心分離法と膜型血漿分離器を使用する方法とがあるが、移植の場合には、後者の方が一般的に用いられる。わが国で使用可能な膜型血漿分離器は現在 7 種類程度ある。素材としては、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、ポリエチレン、ポリスルホン、PMMA、PP、PVA が用いられている。膜型血漿分離器は、これらの素材でできた中空糸の膜孔径は $0.2\sim 0.6\ \mu\text{m}$ 、膜厚は、 $50\sim 150\ \mu\text{m}$ 程度である。総面積は、 $0.2\sim 0.6\ \text{m}^2$ になり、膜面積の大きいものを使用した方が分離効率は高い²⁷⁾。

一般的に 1 回 $3,000\sim 4,000\ \text{ml}$ の血漿を処理する血漿交換で、IgG あるいは IgM 分画は $50\sim 60\%$ 除去されることから、抗 A、抗 B 抗体の除去率は一回の血漿交換で 50% と考えればよい。従って、レシピエントの移植前の抗 A、抗 B 抗体価にあわせて血漿交換の回数を増減すればよい。

レシピエントの血漿交換を行う場合、問題になるのは置換液の種類である。通常血漿交換では、血漿交換を受ける症例と同じ血液型の血漿を置換血漿として使用するが、レシピエントの同じ血漿では同一の抗体が含まれている。そこで間違いを少なくするために抗 A、抗 B 抗体を含まない AB 型の血漿を用いる。ただし AB 型の血漿中には A 型、B 型の可溶抗原や未知の免疫反応性を有する抗体がレシピエントに輸血さ

れることもあり、これがブースターとなって抗体が上昇する場合がある。

このような問題を回避するためには、置換液として、 $5\sim 8\%$ アルブミンリンゲル液を使用することもある。しかし、移植前 1 回程度の血漿交換ではよいが、数回施行する場合は、これらの置換液では、凝固因子や蛋白の漏出を招き、ひいては移植後低栄養に陥るので、全血漿交換の限界がここにある。

血漿交換の副作用と合併症としては血漿分離器を通過する際の溶血、補充血漿に対するアレルギー反応、アルカリ血症などがあるがこれらは、早期に対処すれば回避あるいは軽減できる場合が多い²⁸⁾。

b) 分画血漿交換

1) 二重濾過血漿分離交換法 (double filtration plasmapheresis, DFPP) : DFPP は、体外循環回路中に血漿分離器 (一次濾過) と血漿分画器 (二次濾過) の二つの濾過器を組み合わせて、血漿中の大分子タンパク成分を含む分画に病因物質を含むものとして選択的に分離・廃棄する方法である。現在、不適合腎移植において、最もポピュラーな方法として用いられている。当然抗 A、抗 B 抗体を除去することを目的としている。従って、分子量 17 万である IgG、あるいは分子量 100 万弱である IgM 抗体を除去できるような血漿分離器を用意する。

患者より脱血された血液は血漿分離器で血球成分と血漿成分に分離する。分離された血漿は血漿分画器側に流れ、目的の範囲内の分子量物質は血漿分画器を通過し廃棄される。それ以外の分子量物質を含む血漿は血漿分画器で濾過され、置換液と共に患者体内に返血される。

われわれの施設では、移植 7 日、5 日、3 日前に、1~3 回程度の DFPP を施行している。通常この方法で、抗 A、抗 B 抗体価は、 $2\sim 8$ 倍以下に低下する。わが国で入手可能な血漿分画器の膜素材は、セルロースジアセテート、EVAL、PMMA などである。血漿分画器は、これらの膜素材でできた中空糸が多数充填された機器で、一本の中空糸の膜孔径は $0.01\sim 0.08\ \mu\text{m}$ 、膜厚は、 $50\sim 80\ \mu\text{m}$ 程度である。膜孔径は、血漿分離器と比較すると血漿分画器が小さい。総面積は、 $1.0\sim 2.0\ \text{m}^2$ になる。抗体除去効率は、処理血漿量が $500\ \text{ml}$ の場合は $40\sim 50\%$ 程度であり、処理血漿量が $1,000\ \text{ml}$ の場合は $50\sim 60\%$ に達すると言われている²⁹⁾ (図 5)。

通常、血漿分画膜で濾過できる物質の分子量は、

表3 血液吸着法

	吸着原理	吸着剤材質	吸着病因物質	適応疾患
化学的結合	化学的吸着 化学的吸着	ポリミキシン B 陰イオン交換樹脂	エンドトキシン ビリルビン	敗血症 高ビリルビン血症
生物学的原理	抗原抗体結合 抗原抗体結合 抗原抗体結合 抗原抗体結合 抗原抗体結合 補体結合 Fc 結合	DNA 血液型糖鎖 インスリン 抗 LDL 抗体 抗 HBs 抗体 C1q プロテイン A	抗 DNA 抗体 抗 A, 抗 B 抗体 抗インスリン抗体 LDL HBs 免疫複合体 IgG, 免疫複合体	SLE ABO 血液型不適合移植 インスリン自己抗体陽性者 高脂血症 B 型肝炎 自己免疫疾患 自己免疫疾患
物理学的原理	非特異的結合 静電結合 静電結合 疎水結合	活性炭 デキストラン硫酸 ポリアクリル酸 疎水性アミノ酸	薬物 LDL LDL 多種の病因抗体	薬物中毒 高脂血症 高脂血症 自己免疫疾患

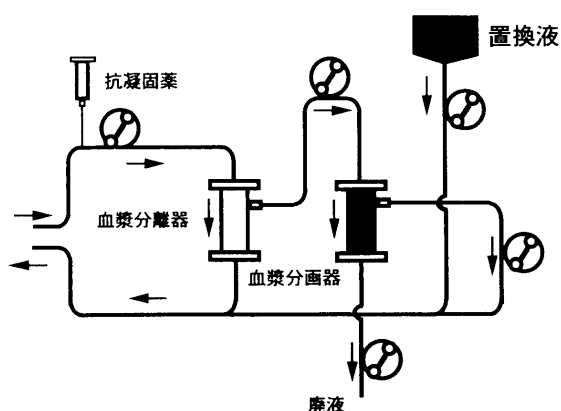


図5 二重濾過血漿分離交換 (DFPP) の回路図

105~106 の範囲であり、理論的には、IgG あるいは IgM 分子は除去されるが、分子量約7万程度のアルブミンなどは除去されないことになっている。しかし、膜の分画性能はそれ程シャープでなく、実際には105以下のアルブミン分子もかなり抜けてしまうので、置換液として5~8%のアルブミンリンゲル液を用いる。

DFPP の副作用と合併症は、凝固因子減少による出血傾向の助長、アルブミン漏出による低蛋白血症、補体と免疫グロブリン低下による感染防御能の低下などである。従って、移植手術直前に DFPP を行うことは、出血などの予防のためできる限り避けた方がよい²⁸⁾。直前にしなければいけないときは、凍結血漿などの補充療法が必要である。

2) 冷却濾過 cryofiltration: ある種の蛋白成分は、冷却することによって凝固しゲル状となる。二重濾過器である血漿を二次濾過器である血漿分画器で濾過すると、病因物質の選択的な除去能が高まる。Kawamura ら³⁰⁾ は、これらの方法を応用して腎移植後の拒絶反応を抑制できることを報告し、また玉置

ら³¹⁾ は、不適合腎移植の抗体除去に応用している。

c) 血液吸着, 免疫吸着

血液吸着法は、様々な吸着原理を応用し、血液より病因物質を除去する血液浄化法である。敗血症、高ビリルビン血症、自己免疫疾患、薬物中毒、家族性高コレステロール血症などの治療に用いられている (表3)。

現在、一般的に使用されている血液吸着カラムの素材は活性炭、高分子系ビーズ、高分子系ゲルには吸着剤として、ポリミキシン B、イオン交換樹脂、抗原、抗体、疎水性アミノ酸、デキストラン硫酸などが固定化されている。これらの吸着カラムは、病因物質を化学的、生物学的、あるいは物理学的結合作用で吸着する仕組みになっている。

血液型抗原は、O 型の抗原決定基である H 抗原物質に、N アセチルガラクトサミン、L-フコース、D-ガラクトースの3種類の単糖類の組み合わせの結合様式により、A 型、あるいは B 型抗原決定基が形成される。両者の抗原決定基が結合すると AB 型となる⁸⁾。

抗 A, 抗 B 抗体の吸着剤である Biosynsorb[®] は、シリカゲルビーズに化学合成した赤血球型抗原類似の決定基を固定化した吸着剤である。Biosynsorb[®] A は、A 型抗原末端糖鎖である N アセチルガラクトサミン+L-フコース+D-ガラクトースを合成リガンドとしており、Biosynsorb[®] B は、D-ガラクトース+L-フコース+D-ガラクトースを合成リガンドとしている。これらの吸着剤を材質がポリカーボネートでできたカラムに成人用として 80 g 充填していたが、小児用が必要となったのでわれわれは 40 g のカラムを作成した⁹⁾。滅菌はエチレンオキサイドガス滅菌法である³²⁾ (図6, 7)。

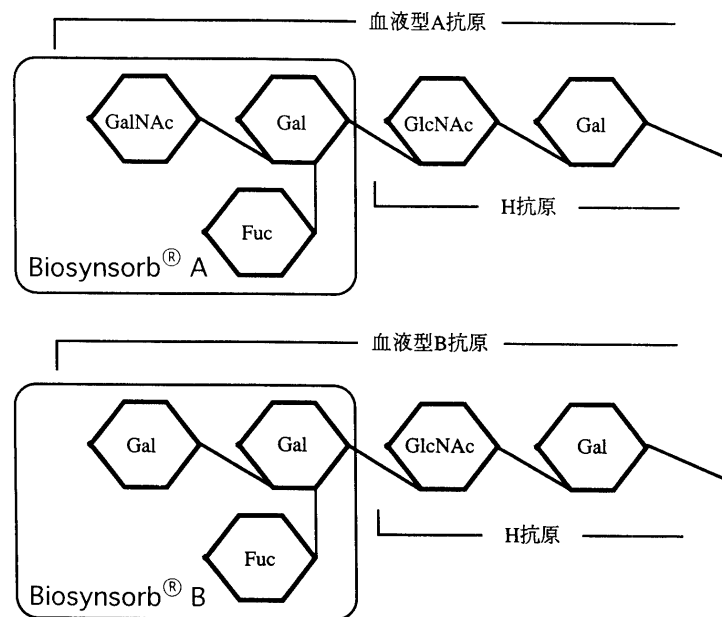


図6 ABO血液型抗原とBiosynsorb®の合成糖鎖

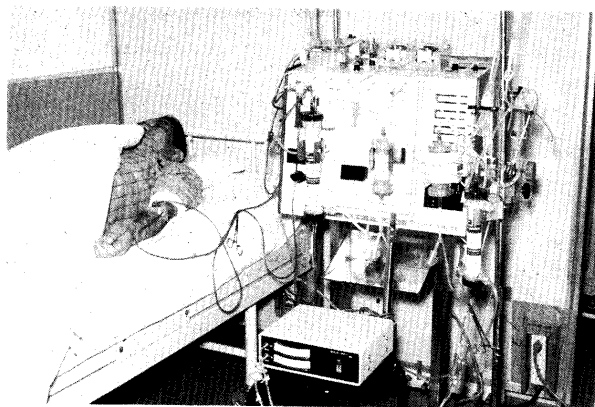


図7 腎移植前、O型のレシピエントから抗A、抗B抗体をBiosynsorb® A, Bを使用して除去しているところ (AB型のドナーよりO型へのレシピエントの腎移植)

その効果は、1981年にBensinger³³⁾によって報告された不適合者間の骨髄移植において証明された。使用の際は、カラムを直接体外循環回路内に組み込んで、直接血液吸着の形で使用することも可能である。Bannettら²⁰⁾はこの方法で不適合腎移植に応用している。しかし、除去効率を高めることと吸着剤微粒子が患者の血液内に混入する危険性を防止するため血漿分離器で分離した血漿成分のみをBiosynsorb®に流し、その後にポストフィルターをつないで使用するのが安全である。

Biosynsorb®の吸着性能は、一回3,000~4,000mlの血漿を処理することで、4分の1から8分の1以下

の抗体価を減少させることができる。また抗A抗体と比べて抗B抗体の方が除去効率は高い。われわれの経験によれば、一回のDFPPと3~4回のBiosynsorb®を用いた免疫吸着で抗A、抗B抗体価をほとんどの症例で4~8倍以下に低下させることができた⁷⁾。

全血漿交換やDFPPと比べると、免疫吸着は置換液がほとんど必要ないため、ウイルスの混入や抗体全般の低下による感染症の心配がない点が長所である。

Biosynsorb®の副作用として、症例によってはbiocompatibilityの低いセルロース系の透析膜による初回透析の際に出現するfirst use syndromeに類似した症状がみられることがある。また、免疫吸着の過程で、血液が血漿分離膜、あるいは吸着剤に接することで、補体の活性化や白血球減少が起り、過敏症を呈し、低血圧を起こすことがある。このような場合は全血漿交換かDFPPに変更すべきである⁷⁾。

以上、①体外免疫調節について述べてきたが、不適合腎移植にはあと②細胞性免疫を抑制する薬物療法、③脾摘および、④抗凝固療法が必要である^{23,24)}。これらは体外免疫調節と密接に係わりがあるので、これらについても簡単に述べたい。

② 薬物療法

不適合腎移植では移植早期に拒絶反応が発生するとgraft lossになる可能性が高いので、導入期の免疫抑制は適合例に比べて幾分厳しく行っている。この時期

を過ぎて維持期になれば液性拒絶反応の関与が少なくなるので、適合移植と免疫抑制剤の種類と投与量は変わらない。移植直後、T cell 系のリンパ球を抑制することが特に大切であるが、液性抗体の産生に關与する B cell 系のリンパ球の抑制にも配慮が必要である。一般にはステロイド剤、ciclosporin (CYA), tacrolimus (FK 506)³⁴⁾, azathioprine (AZ), mycophenolate mofetil (MMF)³⁵⁾, antilymphocyte globulin (ALG), deoxyspergualin (DSG)^{6,36)}などを組み合わせて使用する多剤併用療法が主流である⁵⁾。

最近、われわれは FK 506 を基本に MP, AZ を追加した 3 剤をベースに移植後 2 週間、ALG を加えている³⁷⁾。

③ 脾摘

Salamon ら³⁸⁾の報告からみても脾臓は、抗 A, 抗 B 抗体の産生に大きく関与している。そこでわれわれは不適合腎移植において脾摘を施行している。

④ 抗凝固療法

移植前に体外免疫調節をしているので、凝固因子が失われ周術期はむしろ一般に出血傾向がみられやすい。このような理由で移植直後の抗凝固療法は軽くてよい。われわれは移植後 1 週間目より血小板凝集阻害剤であるチクロピジンを使用している。

2.6 不適合腎移植における拒絶反応の治療と体外免疫調節

不適合例における移植早期の拒絶反応は、必ず細胞

性拒絶反応に液性拒絶反応が加味しているので、この両者の治療が必要である (図 8)。

① 細胞性拒絶反応の治療

1 週間以内の促進急性拒絶反応に対しては、その程度が激しいので、MP の pulse therapy に DSG³⁵⁾か、muromonab CD3 (OKT 3)³⁹⁾を必ず追加する。OKT 3 を使用するときには、B cell 系のリンパ球が抑制されていることが条件である。B cell が抑えられていないと、OKT 3 投与により、リンパ球からの放出されたリンホカインの働きや、Pan T cell が抑えられるため、T cell で抑制されていた B cell 系のリンパ球が活性化され、抗 A, 抗 B 抗体が急激に産生され、ひいては凝固能が亢進し血栓形成を助長し、いっきに腎硬塞に陥る場合がある。

これはおそらく一般の移植や T cell 抗体陽性例の移植後早期にみられる強い拒絶反応でも同様で、血漿中に液性抗体が飽和状態に達し、液性拒絶反応が起こる寸前の一触即発の状態になっていると考えられる。これを予防するためには B cell を抑制する代謝拮抗剤を併用するとともに、血漿交換などで、抗 A, 抗 B 抗体を除去した後に OKT 3 を投与することを進める。なお、ほとんどの症例において数カ月以降の拒絶反応では液性拒絶反応の関与が少なくなるので、一般に行われている治療に準じてよい。

② 液性拒絶反応の治療

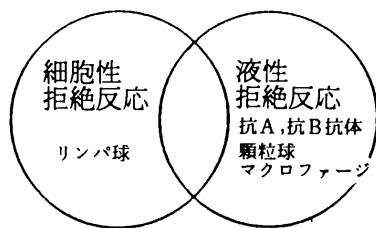
液性拒絶反応の病態が local DIC (intrarenal DIC) なので、まず原因の除去と抗凝固療法が基本となる。

a) 原因の除去, 抗 A, 抗 B 抗体の除去, 体外免疫調節の応用

原因の除去とは、イコール抗 A, 抗 B 抗体の除去である。方法としては、体外免疫調節であり、血漿交換、免疫吸着のどちらでもよい。1 カ月以内の拒絶反応では液性拒絶反応が必ず加味されているので、できる限り早期に、またできる限り抗体価を下げておく。抗体は、腎臓の血管内皮細胞に吸着されやすいので、腎臓に抗体が吸着され始めて、血清抗体価にまだ反映されない。すなわち、まだ血清抗体価が上昇しないうちに除去すべきである。血清抗体価が急激に上昇した時点では、腎臓が吸着体として飽和され、さらに過剰な抗体が血漿に含まれた状態であり、この時点では抗体を除去しても既に太い動脈まで凝固、血栓が形成され、腎組織は壊死、硬塞に陥っている。

b) 抗凝固療法

抗凝固療法としては、一般に行われている抗 DIC



細胞性拒絶反応の治療

1. 薬物療法
 - ・ Steroid pulse therapy
 - ・ ALG
 - ・ Muromonab CD3 (OKT3)
 - ・ DSG
 - ・ Tacrolimus

液性拒絶反応の治療

1. 抗体除去, 血漿交換, 免疫吸着
2. 抗 DIC 療法
 - ・ 抗凝固剤: ヘパリン, 低分子ヘパリン
 - ・ 合成蛋白分解酵素阻害剤
 - ・ ミル酸ガベキサート (FOY)
 - ・ ミル酸ナフモスタット (フサン)
 - ・ 血液分画製剤 乾燥濃縮 ATII
3. 薬物療法
 - ・ Steroid pulse therapy
 - ・ Muromonab CD3 (OKT3)
 - ・ DSG
 - ・ 免疫調節薬
 - ・ 金チオリソ酸トリウム・オーラフィン
 - ・ ガラミン

図 8 ABO 血液型不適合腎移植における拒絶反応の治療

療法に準ずる⁴⁰⁾。血液凝固阻止剤としてヘパリン，低分子ヘパリン，アンチトロンビン III，蛋白分解酵素阻害剤としてメシル酸ガベキサート (FOY)，メシル酸ナファモスタット (FUT)，その他血小板凝集阻害剤チクロピジン，ダイピリダモールなどを使用する。

おわりに

ABO 血液型不適合腎移植における体外免疫調節，血漿交換について，その必要性と方法について述べた。

文 献

- 西 慎一，高橋公太，荒川正昭：血漿交換療法，ABO 血液型不適合腎移植，高橋公太編，腎移植における免疫抑制療法。第 1 版，日本医学館，東京，1998，p. 239-255
- Alexandre GPJ, Bruyere DeM, Squifflet JP, et al: Human ABO-incompatible living donor renal homografts. *Nerth J Med* **28**: 231-234, 1985.
- Cardella CJ: Plasma exchange and renal transplantation. *J Clin Apheresis* **2**: 405-409, 1985
- 太田和夫，高橋公太，阿岸鉄三，他：ABO 血液型不適合腎移植の一例。腎と透析 **27**: 117-121, 1989
- 高橋公太：ABO 血液型不適合腎移植。腎移植・血管外科 **2**: 105-122, 1990
- Takahashi K, Tanabe K, Ota K, et al: Prophylactic use of a new immunosuppressive agent, deoxyspergualin, in patients with kidney transplantation from ABO-incompatible or preformed antibody positive donor. *Transplant Proc* **23**: 1078-1082, 1991
- 高橋公太，阿岸鉄三，太田和夫，他：ABO 血液型不適合間生体腎移植 13 例の経験。移植 **26**: 95-104, 1991
- 高橋公太(編)，太田和夫，阿岸鉄三(監修)：ABO 血液型不適合腎移植。第 1 版，東京，1991，p. 1-121
- Minaguchi J, Takahashi K, Ota K, et al: Removal of preformed antibodies by plasmapheresis prior to kidney transplantation. *Transplant Proc* **18**: 1083-1086, 1986
- Takahashi K, Yagisawa T, Tanabe K, et al: Outcome of kidney transplantation in highly sensitized patients after donor-specific blood transfusion. *Transplant Proc* **19**: 3655-3660, 1987
- 田辺一成，高橋公太，阿岸鉄三，他：前感作抗体陽性例に対する積極的腎移植の試み。移植 **25**: 127-132, 1990
- 川口 洋，伊藤克己，高橋公太，他：巣状糸球体硬化症の腎移植適応と再発例の治療について。腎と透析 **32**: 35-40, 1992
- Hume DM, Merrill JP, Miller BF, et al: Experiences with renal homotransplantation in the human: Report of nine cases. *J Clin Invest* **34**: 327-382, 1955
- Sartzl TE, Marchiro TL, Holmes JH, et al: Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities. *Surgery* **55**: 195-200, 1964
- 太田和夫，笹原 鋼，大坪 修，他：腎移植の臨床(1)―腎移植の適応と Donor の選択について―。外科診療 **11**: 862-867, 1969
- 園田孝夫，栗田 孝，永野俊介，他：腎移植の臨床。内科 **20**: 103-108, 1967
- Gleason RE, Murray JE: Report from kidney transplant registry: Analysis of variables in the function of human kidney transplants. *Transplantation* **5**: 343-359, 1967
- Slapak M, Naik RB, Lee HA, et al: Renal transplant in a patient with major donor-recipient blood group incompatibility: Reversal of acute rejection by the use of modified plasmapheresis. *Transplantation* **31**: 4-7, 1981
- Brynger H, Rydberg L, Samuelsson B, et al: Renal transplantation across A blood group barrier-‘A₂’ kidneys to ‘O’ recipients. *Proc EDTA* **19**: 427-431, 1982
- Bannett AD, Bensinger WI, Raja R, et al: Immunosorption and renal transplant in two patients with a major ABO incompatibility. *Transplantation* **43**: 909-911, 1987
- Agishi T, Takahashi K, Ota K, Japanese Biosynsorb Research Group: Immunosorption of anti-A or anti-B antibody for successful kidney transplantation between ABO incompatible pairs and its limitation. *ASAIO Transaction* **37**: 496-498, 1991
- 高橋公太：ABO 血液型不適合腎移植の現状とあたらしい知見。今日の移植 **61**: 868-877, 1997
- 高橋公太：ABO 血液型不適合腎移植における液性拒絶反応の一考察―その本体は，local DIC (intrarenal DIC) である―。今日の移植 **10**: 675-681, 1997
- Takahashi K: A review of humoral rejection in ABO-incompatible kidney transplantation, with local (intrarenal) DIC as the underlying condition. *Acta Medica et Biologica* **45**: 95-102, 1997
- 高橋公太：ABO 血液型不適合腎移植。医学のあゆみ **167**: 99-102, 1993
- 太田和夫：ABO 血液型不適合腎移植の意義。腎と透析 **30**: 167-169, 1991
- 松前知治，内藤説也，荒川規矩男：膜型血漿交換療法。日本臨床 1991 年増刊号：560-565, 1991
- 渋谷統寿，藤下 敏：血漿交換に伴う副作用。日本臨床 1991 年増刊号：567-571, 1991
- 阿岸鉄三：置換補充液，二重膜濾過血漿分離交換法。阿岸鉄三(編)，医学書院，東京，1984，p. 81-82
- Kawamura A, Kukita K, Meguro J, et al: Elimination of antibodies in transplanted patients using cryofiltration. *Transplant Proc* **21**: 730-739, 1989
- 田中三津子，玉置 透，川村明夫，他：Cryofiltration による抗体除去が有効であった ABO 血液型不適合例，第 17 回日本アフェリシス学会北海道地方会，第 77 回北海道医学大会プログラム 18, 1997
- 阿岸鉄三，高橋和夫，高橋公太，他：抗 A 抗体，抗 B 抗体の除去方法。腎と透析 **30**: 185-189, 1991
- Bensinger WI: Plasma exchange and immunosorption for removal of antibodies prior to ABO incompatible bone marrow transplant. *Artificial Organs* **5**: 244-248, 1981
- 高橋公太：タクロリムス (FK 506)。泌尿器外科 **10**: 319-326, 1997
- RS-61443 Investigation Committee-Japan (Investigator: Takahashi K, Ochiai T, Uchida K, et al): Pilot study mycophenolate mofetil (RS-61443) in the prevention of acute rejection following renal transplantation in Japanese patients. *Transplant Proc* **27**: 1421-1424, 1995
- Amemiya H, Suzuki S, Takahashi K, et al: A novel rescue drug, 15-deoxyspergualin. *Transplantation* **49**: 337-343, 1990
- 高橋公太：免疫学的ハイリスクの腎移植―ABO 血液型不

- 適合腎移植における tacrolimus (FK 506) の使用経験, 泌尿器科学の最近の進歩, Recent Advances in Urology 1996, 藤田公生(編), 浜松医科大学, 1996, p. 13-22
- 38) Salamon DJ, Ramsey G, Nusbacher J, et al: Anti-A production by a group O spleen transplanted to a group A recipient. Vox Sanguinis 48: 309-312, 1985
- 39) 太田和夫(監修), 高橋公太(編): 新しい免疫抑制剤 抗リンパ球モノクローナル抗体, 第1版, 医歯薬出版, 東京, 1991, p. 1-133
- 40) 高松 純: DIC の多剤併用療法. 血液・腫瘍科 29: 30-34, 1994