

ABO血液型不適合腎移植の現状

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 大阪市医学会 公開日: 2021-01-29 キーワード (Ja): ABO血液型不適合, 腎移植, 腎代替療法 キーワード (En): 作成者: 内田, 潤次 メールアドレス: 所属: 大阪市立大学
URL	https://ocu-omu.repo.nii.ac.jp/records/2020588

ABO 血液型不適合腎移植の現状

内田 潤次

Citation	大阪市医学会雑誌.
Issue Date	2020-12-25
Type	Journal Article
Textversion	Publisher
Right	© 大阪市医学会. © Osaka City Medical Association. https://osakashi-igakukai.com/ .

Placed on: Osaka City University Repository

ABO 血液型不適合腎移植の現状

内 田 潤 次

大阪市立大学大学院医学研究科 泌尿器病態学

Current Status of ABO-incompatible Kidney Transplantation

Junji Uchida

(Department of Urology, Osaka City University Graduate School of Medicine)

Abstract

Kidney transplantation is the optimal renal replacement therapy for patients with end-stage kidney disease because of greater longevity and better quality of life compared with dialysis therapy. Owing to severe shortage of deceased donor kidney transplantation, ABO-incompatible kidney transplantation has been performed since 1989 in Japan. It is considered to be an immunological high-risk procedure due to antibody mediated rejection and early graft loss attribute to anti-A/B antibodies, and was once believed to be a contraindication. Recently, pretransplant desensitization consisting of antibody removal such as plasma exchange or double filtration plasmapheresis, and inhibition of antibody production such as administration of rituximab have achieved successful outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation. Nowadays, ABO-incompatible kidney transplantation accounts for more than 30% of all living donor kidney transplantation in Japan. ABO-incompatible kidney transplantation might be an acceptable radical renal replacement therapy for patients with end-stage kidney disease. This review summarizes desensitization protocol, clinical outcomes, complication, and problems of ABO-incompatible kidney transplantation.

要 約

腎移植は透析療法と比較して生命予後改善効果, QOLが高いため, 最適な腎代替療法である。我が国では献腎移植が極めて少ないため, 生体腎移植の適合拡大として1989年よりABO血液型不適合腎移植が実施されている。ABO血液型不適合腎移植は抗血液型抗体による抗体関連拒絶反応のため, 早期の移植腎機能喪失のリスクが高いと考えられ, 従来禁忌と考えられてきた。近年, アフェレーシスによる抗血液型抗体除去, リツキシマブ投与による抗血液型抗体産生抑制で構成される脱感作療法が発達した結果, ABO血液型不適合腎移植の成績は良好になった。現在, ABO血液型不適合腎移植は増加傾向にあり, 我が国における生体腎移植の30%を占めるようになった。ABO血液型不適合腎移植は許容可能な根治的な腎代替療法になったと言える。本総説ではABO血液型不適合腎移植の脱感作療法, 腎移植成績, 合併症および問題点を詳述する。

Key Word: ABO 血液型不適合, 腎移植, 腎代替療法

1. はじめに

末期腎不全に対する腎代替療法として透析療法（腹膜透析, 血液透析）と腎移植がある。「わが国における透析療法の現況」によると慢性透析患者数は2018年12月末で359541人であり, 未だ年々増加傾向である¹⁾。一方, 我が国における年間の腎移植件数は2018年で生体腎移植が

1683件, 献腎移植が182件（脳死下移植 127件, 心停止下移植 55件）であった²⁾。このように我が国における腎移植件数は透析患者数と比較してきわめて少ない。特に献腎移植については最近30年間, 年間件数は150-200件で推移しており, 2010年の臓器移植法改正後も明らかに増加しているとは言えない³⁾。腎移植は一般的に透析療法

と比較して生命予後および QOL の点で優れた腎代替療法であると報告されている^{4,5)}。このような状況下、我が国では生体腎移植の適応拡大のために 1989 年より ABO 血液型不適合腎移植が開始された⁶⁾。ABO 血液型不適合腎移植は血液型抗体による抗体関連拒絶反応を合併する可能性があり、一般的に免疫学的にハイリスク腎移植である。しかしながら、献腎ドナーが増加しない状況を反映し、また、ABO 血液型不適合腎移植に対する脱感作療法が進歩した結果として ABO 血液型不適合腎移植件数は増加傾向を示し、2017 年には生体腎移植全体の 30% を占めるに至った⁷⁾。現在、ABO 血液型不適合腎移植の移植成績は ABO 血液型適合腎移植と遜色がないとの報告も散見される⁸⁾。しかしながら、ABO 血液型不適合腎移植に関しては至適な脱感作療法、移植前の適正な抗血液型抗体価の基準値、抗体除去のために行うアフェレーシスの回数、抗血液型抗体価高値症例への対応など未だ明らかにはされていない。本総説では ABO 血液型不適合腎移植の現状と問題点および成績について概説する。

2. ABO 血液型不適合腎移植の問題点

ABO 血液型抗原は糖鎖抗原であり、抗原の特性を決定しているのは末端の糖鎖である。赤血球表面に発現しているが、赤血球表面以外にも血管内皮細胞や腎集合管等の細胞表面にも存在する⁹⁾。抗血液型抗体は自然抗体である。無処置で血液型不適合腎移植を行うとレシピエントの血清中の抗血液型抗体が移植腎の血管内皮細胞表面の ABO 血液型抗原と反応し、抗体関連拒絶反応が惹起される。結果として、移植腎障害、移植腎喪失に至ると考えられ、以前は禁忌と考えられていた。

3. ABO 血液型不適合腎移植における免疫学的順応 (Accommodation)

移植臓器の血管内皮細胞表面に ABO 血液型抗原が存在し、レシピエントの血清中にも抗血液型抗体が存在していても、抗体関連拒絶反応が発症しない状態を免疫学的順応 (Accommodation) と定義される^{9,11)}。血液型不適合腎移植では移植後およそ 2 週間を誘導されると考えられている。以後、適切な免疫抑制状態であれば抗血液型抗体による抗体関連拒絶反応は惹起されない。腎移植後に抗ドナー HLA 抗体 (前感作, *denovo* 産生) が存在する場合はその抗体により慢性、進行性に腎障害を引き起こすことが一般的であり、Accommodation が成立する ABO 血液型不適合腎移植とは異なる¹²⁾。

4. ABO 血液型不適合腎移植における脱感作療法

ABO 血液型不適合腎移植に対しては様々な脱感作療法が報告されているが、未だ、至適な脱感作療法は明らかに

はされていない。ABO 血液型不適合腎移植における脱感作療法のポイントは抗体関連拒絶反応の原因となる抗血液型抗体の除去と抗血液型抗体産生抑制である。大阪市立大学医学部附属病院泌尿器科における ABO 血液型不適合腎移植のプロトコルを Fig. 1 に示す。

1) 抗血液型抗体産生抑制

初期は ABO 血液型不適合腎移植の際の抗体産生抑制として抗体産生細胞である B 細胞、形質細胞の最大の貯蔵臓器である脾臓摘出が行われた¹³⁾。しかしながら、脾臓摘出術により脾損傷などの外科的合併症や敗血症、ウイルス感染症などのリスクが増加したため、2000 年以降、脾臓を回避し、リツキシマブを投与する脱感作療法が報告された¹⁴⁾。リツキシマブは抗 CD20 抗体であり、B 細胞リンパ腫の治療薬である。リツキシマブ投与により末梢血の B 細胞の除去が可能である。2016 年より ABO 血液型不適合腎移植における抗体産生抑制目的でリツキシマブを使用することが保険収載され、現在では脾臓摘はほとんど行われていない。しかしながら、ABO 血液型不適合腎移植における至適なリツキシマブの用量、投与回数などは明らかにはされていない。大阪市立大学医学部附属病院泌尿器科における標準脱感作療法ではリツキシマブ 150 mg/m² を移植 2 週間前に投与している (Fig. 1)⁸⁾。

2) 抗血液型抗体除去

Alexandre によって 1987 年に移植前に血漿交換を実施して抗血液型抗体を除去した後に ABO 血液型不適合腎移植を施行すると良好な成績が得られることが報告された¹⁵⁾。また、我が国でも 1989 年に高橋らが二重濾過血漿分離交換法 (DFPP) と免疫吸着により、抗体除去を行い、脾臓を併用し、長期生着した ABO 血液型不適合腎移植症例が報告された¹⁶⁾。

抗血液型抗体除去療法として一般的には血漿交換 (PE)、DFPP、免疫吸着が実施される。血漿交換の場合、通常、抗 A 抗体、抗 B 抗体が含まれない AB 型の新鮮凍結血漿 (FFP) を使用する。しかしながら、血漿交換の場合は FFP に対するアレルギー反応が問題となり、治療継続が困難となることもある¹⁷⁾。DFPP の場合は凝固因子の低下により周術期の出血リスクが増加する可能性がある。免疫吸着は主にヨーロッパにて行われている抗体除去法である¹⁸⁾。抗 A 抗体、抗 B 抗体を選択的に吸着できるため凝固因子、蛋白漏出は回避できるが 1 カラム 3000 ユーロと高額である。また、日本では保険収載されていない¹⁹⁾。

近年、選択的 PE (SePE) が ABO 血液型不適合腎移植の抗血液型抗体除去に応用されている。従来の膜型血漿分離機より膜孔径が小さく、凝固因子などの大分子量物質を除去せずに小・中分子量物質の除去が可能な分離膜を使用する。アルブミン置換 SePE、もしくは FFP 部分置換型 SePE が報告されている。抗血液型抗体価の除去効率は

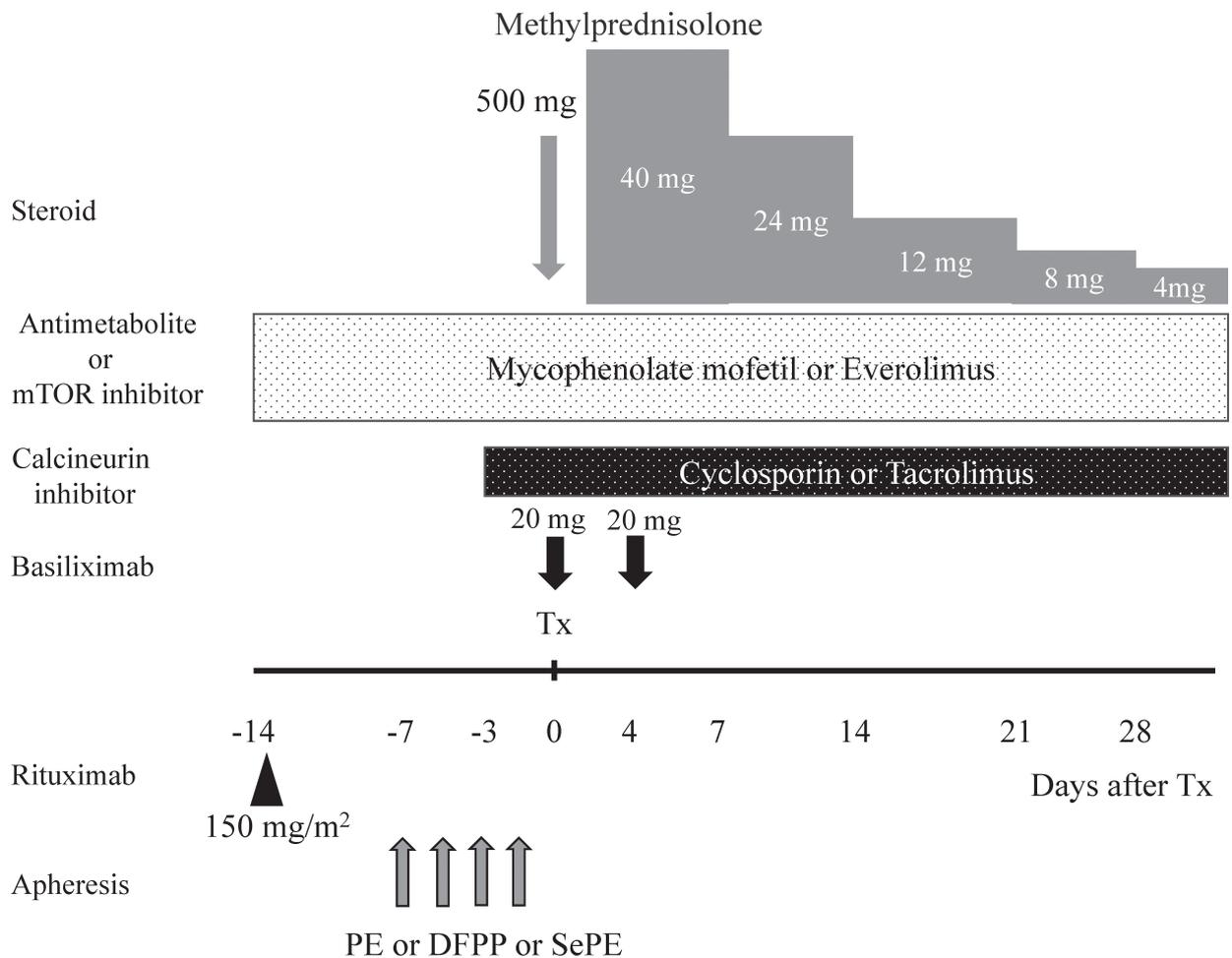


Fig. 1 Standard desensitization protocol for ABO-incompatible kidney transplantation at Osaka City University Hospital. Desensitization protocols for ABO-incompatible kidney transplantation consists of apheresis for anti-A/B antibody removal, preemptive modulation of B-cell immunity and pharmacotherapy as maintenance immunosuppression. Tx, kidney transplantation; mTOR, mammalian target of rapamycin; PE, plasma exchange; DFPP, double filtration plasmapheresis; SePE, selective plasma exchange.

DFPP, PE と比較して劣るが、フィブリノーゲンや第XIII因子の喪失がDFPPと比較して少ないのが利点である²⁰⁾。

最近、ABO血液型不適合腎移植における抗血液型抗体による抗体関連拒絶反応はもともと存在した自然抗体ではなく、*de novo*抗体が関与している可能性が示唆されている¹³⁾。この知見により抗体価が低い症例では抗体除去療法を実施せず、腎移植を行う場合が報告されている²¹⁾。しかしながら、抗体除去療法を施行せずに腎移植を実施し、急性抗体関連拒絶反応を発症し、移植腎喪失となった症例の報告もある²²⁾。現時点で抗血液型抗体価が低値であっても抗体除去が不要であるとのエビデンスはないと考える。また、移植前の抗体除去の回数、移植直前のターゲットの抗血液型抗体価は未だ明らかにされていない。

ABO血液型不適合腎移植は我が国では多数実施されているが、脱感作プロトコールなどは未だ施設間で相違があ

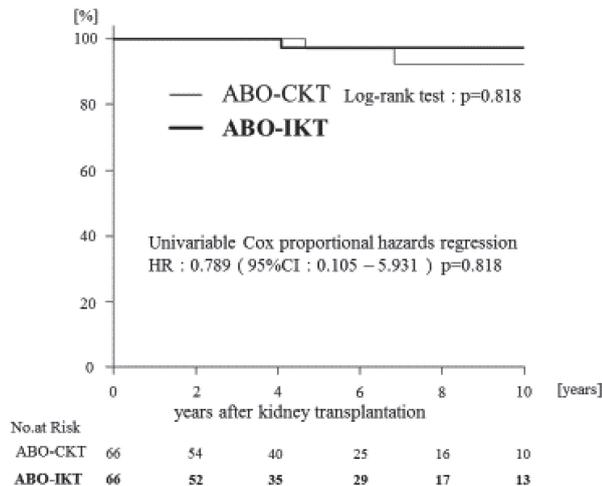
り、適正なリツキシマブ投与のタイミング、回数、また、抗体除去の際の目標抗血液型抗体価などが定められていない。ABO血液型不適合腎移植における至適な脱感作免疫抑制プロトコールの確立が今後の課題である。

5. ABO血液型不適合腎移植成績

1) 患者生存率および移植腎生着率

最近報告されたシステマティックレビューでは移植3年以内ではABO血液型不適合腎移植はABO血液型適合腎移植と比較して患者生存率、移植腎生着率が劣ると報告されている。移植後5年を経過するとABO血液型不適合腎移植はABO血液型適合腎移植と同様の生存率、移植腎機能である。脱感作療法としてリツキシマブを使用した場合、1年、3年死亡打ち切り移植腎生着率はABO血液型不適合腎移植とABO血液型適合腎移植では差を認めなかった²³⁾。他のメタアナリシスではABO血液型不適合腎

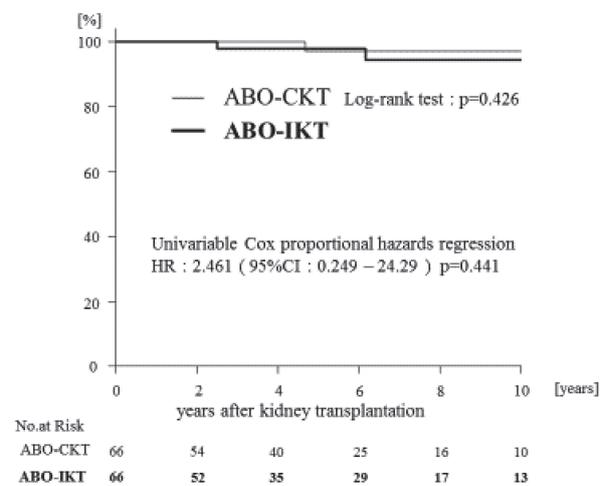
a)



	1 year	3 years	5 years	7 years	10 years
ABO-CKT	100 %	100 %	97.2 %	92.4 %	92.4 %
ABO-IKT	100 %	100 %	97.1 %	97.1 %	97.1 %

2

b)



	1 year	3 years	5 years	7 years	10 years
ABO-CKT	100 %	100 %	97.0 %	97.0 %	97.0 %
ABO-IKT	100 %	97.9 %	97.9 %	94.2 %	94.2 %

3

Fig. 2 (a) Patient and (b) graft survival rate of ABO-incompatible kidney transplantation and ABO-compatible kidney transplantation after propensity matching (Figure 4 from Kosoku A⁵⁾ et al with permission).

移植は適合腎移植と比較して1年、3年移植腎生着率は劣ると報告されている²⁴⁾。

我が国の報告でも ABO 血液型不適合腎移植は腎代替療法として許容できるが、ABO 血液型適合腎移植と比較して移植腎生着率は若干劣ると報告されている。2001 年から 2010 年までの ABO 血液型不適合腎移植症例の解析では移植成績は良好であり、これはリツキシマブおよびミコフェノール酸モフェチルの使用によると記載されている¹³⁾。

大阪市立大学医学部附属病院泌尿器科における ABO 血液型不適合腎移植および ABO 血液型適合腎移植の死亡打ち切り移植腎5年、10年生着率はそれぞれ、97.9%、94.2%および97.0%、97.0%であり、二群間で有意な差は認めなかった。同様に ABO 血液型不適合腎移植および ABO 血液型適合腎移植の患者5年生着率、10年生着率はそれぞれ97.1%、97.1%および97.2%、92.4%と差を認めなかった (**Fig. 2**)。当科での結果がシステマティックレビュー、メタアナリシスと異なる理由として n 数が少ないこと、また、脱感作療法、移植後患者マネジメント法などの患者背景の差によるものと考えられる⁸⁾。

6. ABO 血液型不適合腎移植における合併症

1) 拒絶反応

最近報告されたシステマティックレビューでは細胞性拒絶反応の頻度は ABO 血液型不適合腎移植と ABO 血液型適合腎移植では差が認められないが、抗体関連拒絶反応の頻度は ABO 血液型不適合腎移植の方が、ABO 血液型適合腎移植と比較して高いと報告されている。リツキシマブを脱感作療法に使用した場合、移植後5年での ABO 血液型不適合腎移植における抗体関連拒絶反応の頻度は ABO 血液型適合腎移植と差がないとされている²³⁾。また、世界的にも ABO 血液型不適合腎移植の症例数が多く、リツキシマブの使用頻度が多い我が国の単施設より、ABO 血液型不適合腎移植は ABO 血液型適合腎移植と比較して急性細胞性拒絶反応、抗体関連拒絶反応、ステロイド抵抗性急性拒絶反応の頻度は差がないと報告されている⁸⁾。

2) 感染症

ABO 血液型不適合腎移植は抗体産生抑制、抗体除去の脱感作療法と通常の免疫抑制療法の組み合わせが必要であり、過剰免疫抑制傾向となる。最近のシステマティックレビューでは ABO 血液型不適合腎移植は ABO 血液型適合腎移植と比較して尿路感染症、サイトメガロウイルス感染症、BK ウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎の頻度には差がないが、敗血症の頻度が高いと報告されている²³⁾。また、ABO 血液型不適合腎移植で脱感作療法にリツキシマブを使用しなかった場合は ABO 血液型適合腎移植と比

較して、敗血症、サイトメガロウイルス感染症の頻度が高いが、リツキシマブを使用した場合はこれら感染症の頻度に差は認められなかった²³⁾。

大阪市立大学医学部附属病院における ABO 血液型不適合腎移植と ABO 血液型適合腎移植の感染症の頻度を比較検討すると細菌感染症、ウイルス感染症について 2 群間で差はみとめられなかった。更に ABO 血液型不適合腎移植群では重篤な感染症の発症症例はなかった⁸⁾。しかしながら、ABO 血液型不適合腎移植では累積感染症発症率が ABO 血液型適合腎移植と比較して増加するとの報告もあり²⁵⁾、ABO 血液型不適合腎移植に必要な脱感作療法により移植後の感染症発症リスクが増加する可能性が示唆されている。

3) 出血

抗血液型抗体を除去するためのアフエーシスによりフィブリノーゲンを中心とした凝固因子を喪失するため出血のリスクは増加する。フィブリノーゲン値が 100 mg/dL 未満となると周術期に止血困難となるため、腎移植時には新鮮凍結血漿輸血によりフィブリノーゲンの補充が必要である²⁶⁾。周術期の出血の頻度に関して、ABO 血液型不適合腎移植は ABO 血液型適合腎移植と比較して高いと報告されている²³⁾。

7. ABO 血液型不適合腎移植の進歩

ABO 血液型不適合腎移植は前述の様に末期腎不全患者に対する許容可能な腎代替療法であると考えられる。現在、ABO 血液型不適合腎移植はレシピエントの抗血液型抗体価が高い症例^{27,28)} やレシピエントの原疾患が糖尿病性腎臓病である症例²⁹⁾、高齢症例^{30,31)}、二次移植症例³²⁾ などの更なるハイリスク症例にも応用され、適応が拡大している。

8. おわりに

ABO 血液型不適合腎移植は ABO 血液型適合腎移植と比較して患者生存率、移植腎生着率が同等であるかどうかは不明であるが、末期腎不全患者に対する根治的で有効な腎代替療法であると考えられる。

文 献

- 1) 新田孝作, 政金生人, 花房規男ほか. わが国の慢性透析療法の現状. 日本透析医学会雑誌 2019;52:679-754.
- 2) 八木澤隆, 三重野牧子, 市丸直嗣ほか. 腎移植臨床登録集計報告 (2019) 2018 年実施症例の集計報告と追跡調査結果. 移植 2019;54:61-80.
- 3) 2019 臓器移植ファクトブック <http://asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2019.pdf>.
- 4) Evans RW, Manninen DL, Garrison LP Jr, et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. N Engl J Med 1985;312:553-559.
- 5) Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 1999;341:1725-1730.
- 6) 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;23:1078-1082.
- 7) Okumi M, Toki D, Nozaki T, et al. ABO-incompatible living kidney transplants: evolution of outcomes and immunosuppressive management. Am J Transplant 2016; 16:886-896.
- 8) Kosoku A, Uchida J, Nishide S, et al. ABO-incompatible kidney transplantation as a renal replacement therapy-A single low-volume center experience in Japan. PLoS One 2018;13:e0208638.
- 9) 高橋公太. ABO 血液型不適合腎移植への挑戦 -免疫学的禁忌の克服と臨床の普及-. 日本臨床腎移植学会雑誌 2013;1:3-16.
- 10) Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. Am J Transplant 2004;4:1089-1096.
- 11) Park WD, Grande JP, Ninova D, et al. Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self-protection against antibody-mediated injury. Am J Transplant 2003;3:952-960.
- 12) Bentall A, Herrera LP, Cornell LD, et al. Differences in chronic intragraft inflammation between positive crossmatch and ABO-incompatible kidney transplantation. Transplantation 2014;98:1089-1096.
- 13) Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation. Transplant Rev (Orlando) 2013;27:1-8.
- 14) Morath C, Zeier M, Döhler B, et al. ABO-incompatible kidney transplantation. Front Immunol 2017;8:234.
- 15) Alexandre GP, De Bruyere M, Squifflet JP, et al. Human ABO-incompatible living donor renal homografts. Neth J Med 1985;28:231-234.
- 16) 太田和夫, 高橋公太, 大場 忍ほか. ABO 不適合腎移植の 1 例. 腎と透析 1989;27:117-121.
- 17) Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, et al. Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. Ther Apher Dial 2005;9:391-395.
- 18) Hanafusa N, Hamasaki Y, Kawarasaki H, et al. The effect of different apheresis modalities on coagulation factor XIII level during antibody removal in ABO-blood type incompatible living related renal transplantation. Transfus Apher Sci 2013;49:254-258.
- 19) Rostaing L, Allal A, Del Bello A, et al. Treatment of large plasma volumes using specific immunoadsorption to desensitize ABO-incompatible kidney-transplant candidates. J Nephropathol. 2016;5:90-97.

- 20) Hanaoka A, Naganuma T, Kabata D, et al. Selective plasma exchange in ABO-incompatible kidney transplantation: comparison of substitution with albumin and partial substitution with fresh frozen plasma. *Sci Rep* 2020;10:1434.
- 21) Chow KV, Flint SM, Shen A, et al. Histological and extended clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy or rituximab. *Transplantation* 2017;101:1433-1440.
- 22) Krishnan N, Coates R, Daga S, et al. ABO-incompatible renal transplantation without antibody removal using conventional immunosuppression alone. *Am J Transplant* 2015;15:1728-1729.
- 23) Scurt FG, Ewert L, Mertens PR, et al. Clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation: a systematic review and meta-analysis *Lancet* 2019;393:2059-2072.
- 24) de Weerd AE, Betjes MGH. ABO-incompatible kidney transplant outcomes: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1234-1243.
- 25) Okada M, Watarai Y, Iwasaki K, et al. Favorable results in ABO-incompatible renal transplantation without B cell-targeted therapy: advantages and disadvantages of rituximab pretreatment. *Clin Transplant* 2017;31(10).
- 26) Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood* 2015; 125:1387-1393.
- 27) Uchida J, Iwai T, Kato M, et al. A novel approach to successful ABO-incompatible high-titer renal transplantation. *Transplant Proc* 2008;40:2285-2288.
- 28) Uchida J, Machida Y, Iwai T, et al. Desensitization protocol in highly HLA-sensitized and ABO-incompatible high titer kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42:3998-4002.
- 29) Uchida J, Kosoku A, Kabei K, et al. Clinical outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in patients with end-stage kidney disease due to diabetes nephropathy. *Urol Int* 2019;102:341-347.
- 30) Kosoku A, Uchida J, Kabei K, et al. Favorable outcomes of elderly ABO-incompatible kidney transplantation-pilot single center experience. *Urol Int* 2018;101:459-466.
- 31) Uchida J, Iwai T, Machida Y, et al. ABO-incompatible kidney transplantation in elderly patients over 60 years of age. *Int Urol Nephrol* 2012;44:1563-1570.
- 32) Uchida J, Kosoku A, Kabei K, et al. Pilot experience with ABO-incompatible kidney transplantation as a second transplant. *Urol Int* 2019;102:441-448.