

第37回日本血液事業学会総会

特別講演 2

ABO 血液型不適合腎移植への挑戦
—本当に移植前の抗体除去療法は必要なのか?—

[特別講演2]

ABO血液型不適合腎移植への挑戦 —本当に移植前の抗体除去療法は必要なのか?—

高橋公太

新潟大学大学院腎泌尿器病態学分野

はじめに

ABO血液型不適合腎移植は、その成績が適合移植と遜色なくなり、現在では生体腎移植の30%を占め、末期腎不全の根治的医療となっている。この移植の普及と成績の向上にはわが国の移植医が貢献してきた

ABO不適合腎移植では、従来から超急性拒絶反応の根源となる抗A抗B自然抗体を移植前に取り除くために血漿交換療法が必須とされ、その補充療法として大量の凍結血漿が必要になる。しかし、ABO不適合腎移植の病態のメカニズムが明らかにされるに至って、われわれはこの自然抗体が超急性拒絶反応の原因にはならないことを証明し、移植前の抗体除去療法の必要性がないことを明らかにしてきた。

その事実が報告されるに至って、全国各地の日本赤十字社血液センターから医療現場で、凍結血漿、とくにAB型の凍結血漿が枯渇しているので、移植前の抗体除去療法をできる限り少なくしてほしいとの要望がなされた。

今回は、その要望に答えるためにABO不適合腎移植の現況と今後の展望について述べたい。

1. ABO血液型不適合腎移植の背景

1901年、Karl Landsteinerがヒトに血液型があることを発見して以来、ABO不適合腎移植をすると超急性拒絶反応が発生してただちに機能が廃絶するといわれ、この移植の適応は禁忌とされてきた。

わが国は献腎提供が諸外国に比べて極めて少ないので、1989年、われわれは腎移植の適応を拡大する目的で、第1例目の腎移植を実施した。現在では免疫学的禁忌を乗り越え、治療戦略がほぼ

確立した。

2. ABO血液型不適合腎移植の成績

ABO不適合移植において成績の向上を目指して1998年に日本ABO血液型不適合移植研究会を発足させ、毎年、わが国の腎・肝移植の統計を実施している。図1は、2011年12月末日まで施行した腎移植2,218例の成績を示している。全症例数の生存率、生着率は中線で示されている。これを1989～2000年の前期と2001～2011年の後期に分けると、後期では1年生存率98%，生着率96%，5年でそれぞれ95%，90%，および10年で92%，84%であった。後期の成績は前期のそれに比べて飛躍的に向上し、適合移植の成績と遜色なくなっている(図1)。

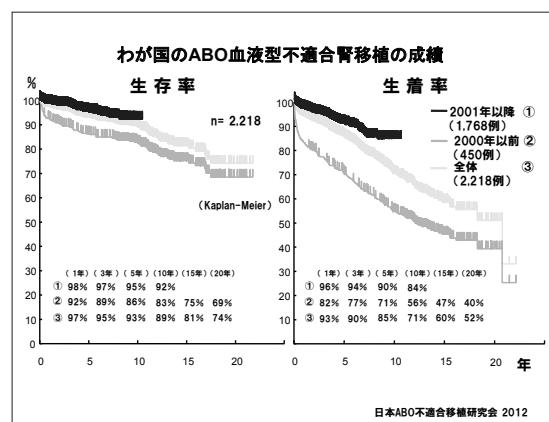


図1

3. ABO不適合腎移植を向上させた研究成果と 主な要因

a. ABO抗原による超急性拒絶反応の否定と移植前抗A抗B自然抗体を除去を否定する根拠
まず、今まで移植直後にABO抗原による超急性拒絶反応が発生するといわれてきた固定概念を打破するために、疫学的手法を用いてこの拒絶反応が発生しないことを確認した。次に発生しないメカニズムを明らかにする過程において、プロテオーム解析を駆使して赤血球と移植腎血管内皮細胞の表面にあるABO抗原では結合タンパク質がまったく異なることを明らかにした(図2)。

すなわち、ABO抗原に結合しているタンパク質の違いにより抗原の構造や抗原性に違いがあり、それに結合する抗体にも違いがみられことが明らかになった。これらのデータから、ABO抗原はABO式血液型抗原とABO式組織型抗原のサブタイプに分けることができる。

これを基に研究を進め、抗A抗B自然抗体は赤血球表面のABO血液型抗原には親和性があり反応し、赤血球を溶血させるが、血管内皮細胞のABO組織型抗原にはあまり親和性がないので反応しない。すなわちこれが超急性拒絶反応を発生させない主な要因である。さらに病理学的手法を用いて再確認した。

ABO不適合腎移植を実施するにあたって、今まで、移植前の自然抗体を除去することが当然と

考えられていたが、これらの結果からその必要性がなくなった。これにより、ABO不適合腎移植の治療法がきわめて簡略化するので、今後はますますその需要は高まる。さらに補充液の血漿製剤の必要性もなくなるので血液事業においても朗報である。

b. 急性抗体関連型拒絶反応の発生メカニズムと分類

この移植において移植直後の超急性拒絶反応の発生は否定されたが、移植前にB cellを抑制する脱感作療法を充分に受けていない症例では、移植数日後に激しい急性抗体関連型拒絶反応が発生する。この拒絶反応は以前からレシピエントの自然抗体によるものと考えられていたが、そうではなく、移植後、移植腎の血管内皮細胞表面にあるABO組織抗原により、レシピエントが感作され、新たに産生されるde novo抗体より発生することを明らかにした。さらにABO組織・血液型関連抗原の種類の相違により、急性抗体関連型拒絶反応にはI型とII型の2種類があることを証明した(図3)。

c. 免疫学的順応(accommodation)現象の発見

移植後1~2週間経過すると免疫学的順応が誘導・成立して急性抗体関連型拒絶反応の発生は終焉し、移植腎が生着する安定期間に移行することを明らかにした。

d. 多施設共同試験と統計学的の解析

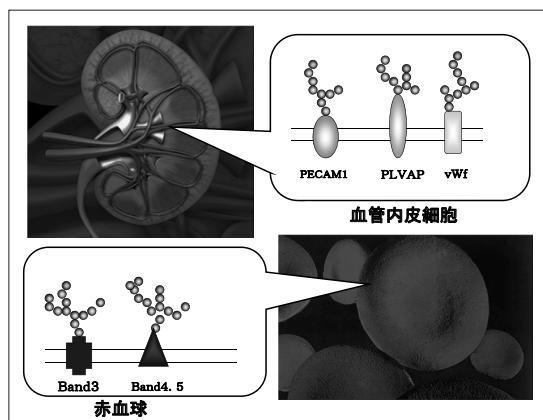


図2

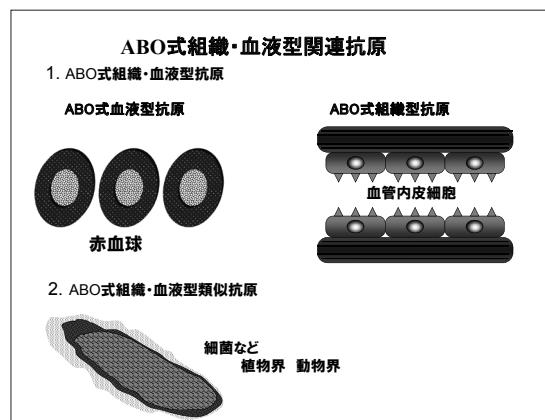


図3

多施設共同試験として、わが国の統計解析を実施、その成果を臨床に反映させた。

e. 新規免疫抑制薬の臨床応用

わが国では2000年頃から新規免疫抑制薬、とくに抗体産生に関与するBリンパ球を抑制する薬剤が登場し、臨床応用した。

われわれのこれらの研究成果から、この移植の

治療戦略で最も重要な鍵は、移植前に抗体を産生するB cellを抑制する脱感作療法である。

おわりに

ABO血液型不適合腎移植の現況と治療戦略を紹介し、移植前に抗A抗B自然抗体の除去が必要ない根拠を述べた。