

[各支部での特別講演]

臓器移植にかかわる血液浄化法

川岸直樹* 千田明紀* 臼田昌広* 榎本好恭* 赤松順寛* 関口 悟* 福森龍也*
小山田尚* 藤盛啓成* 里見 進* 菅原由美** 加藤 潔** 佐藤寿伸**

*東北大学先進外科 **東北大学血液浄化療法部

key words : 肝移植, 腎移植, 急性血液浄化法

要 旨

本稿では臓器移植にかかわる血液浄化法のうち、生体肝移植と生体腎移植における適応とその効果について概説する。移植前には抗体除去、肝不全、腎不全に対する治療などが主な目的であり、血液型不適合症例、交叉試験陽性症例、劇症肝炎などの急性肝不全症例に対して血漿交換、CHDF (continuous hemodiafiltration), DFPP (double filtration plasmapheresis), 免疫吸着法などが施行される。移植後においては、移植臓器の機能不全に伴う肝不全、腎不全に対するサポートや液性拒絶反応における抗体除去などに対し、移植前と同様にその病態に合わせた血液浄化療法が用いられる。また、一部の代謝性疾患の術前や移植後の原疾患再発に対しても血液浄化療法が用いられる。

はじめに

本邦における移植医療は、脳死ドナーに対する法整備の遅れ、脳死ドナーの絶対数の不足から生体をドナーとした臓器移植が主に行われてきた。最近まではこうした日本独自ともいえる移植医療は、欧米と比較すると非常に特異的な医療と考えられてきた。しかし、脳死移植が盛んな欧米においてもドナー不足は深刻な問題で、増え続けるレシピエント数により、待機時間中に亡くなる患者が跡を絶たないのが現状であった。こ

うしたことから、欧米においても生体ドナーの数は毎年増加し、2000年のUNOS (United Network for Organ Sharing) のデータでは5,984人の脳死ドナーに対し、生体ドナーは5,605人にのぼり、全ドナー数の半数に迫っている。生体肝移植についてみると、もともとドイツでは比較的盛んであったが、日本、香港で右葉グラフトを成人例に用いて成功してからは、北米、全ヨーロッパに急速に広まりつつある。本邦では生体肝移植の累計が昨年末2,000例を超えた。こうした世界的な現状から、本邦で培われた生体肝移植やABO不適合腎移植のノウハウが世界各地で生かされている。

本稿では、こうした本邦における移植医療の特殊な背景から、本邦で独自に発展した臓器移植にかかわる血液浄化療法を肝移植、腎移植での経験を中心に述べる。

1 移植前に行われる血液浄化療法

臓器移植の術前に施行される血液浄化療法は移植する臓器によって多少差はあるが、抗体除去、肝不全、腎不全に対する治療などが主な目的である(表1)。

1) 血液型不適合症例に対する血液浄化療法

本邦においては近年まで脳死移植が行いえず、生体ドナーからの移植が主流であったため、近親者など限

Blood purification for organ transplantation

Division of Advanced Surgical Science and Technology, Graduate School of Medicine, Tohoku University

Naoki Kawagishi

Keisei Fujimori

Susumu Satomi

表 1 移植前における血液浄化療法の適応

1. 抗体除去
1) 血液型不適合移植
2) 交叉試験陽性症例
2. 肝不全
1) 劇症肝炎
2) 遅発性肝不全 (late onset hepatic failure: LOHF)
3. 腎不全
1) 慢性腎不全症例
2) 肝不全を伴うもの
4. その他
代謝性疾患における高コレステロール血症, 高アンモニ ア血症など

られた人がドナーとなっていた。このような状況では血液型が必ずしも移植に適した組み合わせとはならないことがあり、ドナーがほかにいない場合には家族にリスクを十分理解していただいた上で移植を行わざるをえなかった。

一方、欧米においてはレシピエントの選択がまず血液型によって行われ、緊急症例でなければ血液型不適合症例に対する移植は行われず¹⁾、その成績は非常に悪い。肝移植後の1年生存率で見ると、血液型適合症例では70%、血液型不適合症例では49%から62%である^{1,2)}。これは移植後の超急性拒絶反応、血栓症、胆管系合併症が高頻度に認められることによると考えられる。しかし、本邦における血液型不適合腎移植は生体腎移植中10%に行われ、その成績は血液型適合腎移植と生着率に有意差はない(79% vs 68%、移植後7年)ところまできている³⁾。生体肝移植においても門脈内にメシル酸ガベキセート、PGE₁などを投与することにより移植成績が向上している⁴⁾。

当科における血液型不適合移植の具体的な方法について述べると、まず家族に血液型不適合移植の危険性を十分に説明し、術前の抗体価が16倍以上の症例に対し血漿交換またはdouble filtration plasmapheresis (DFPP)による抗体除去を3日間連続で行い、術前の抗体価を8倍以下にしてから肝移植に臨んでいる⁵⁾。この方針は、腎移植においても同様である。

血液型抗体価の測定は、ガラスビーズカラム凝集法で行っている。初期免疫抑制療法は、タクロリムスとステロイドに加えミコフェノレートモフェチル(MMF)を投与している。症例によっては抗CD20抗体を用いた。また、術前3日間アザチオプリンを投与したり、サイクロフォスファミドやアザチオプ

リンを術前1週間前から投与する施設もある⁶⁾。移植後1週間は連日抗体価をモニターし、液性拒絶反応の徴候が見られた際にはすぐに血漿交換による抗体除去を行う。同時にグラフトの針生検も行い拒絶反応の種類を見極めることも重要である。一般的には術後1,2日は、抗体が抗原抗体反応によりグラフトにabsorbされるため、液性拒絶反応が始まっても末梢血中では抗体価が上昇しないことがあり、急性血液浄化法の時期を逸しないよう注意深い観察が必要である。また、合成三糖類をシリカビーズに共有結合させた吸着カラムであるbiosynsorbは、分離後血漿を通過させることで抗血液型抗体を除去できるが、非常に高価である。

当科では生体肝移植において6例の血液型不適合症例を経験し、そのうち抗体価の高かった4例に対して移植前に連続3日間の血漿交換またはDFPPを施行し、抗体価が下がったことを確認してから移植に臨んだ。移植後抗体価上昇に伴い肝機能障害が見られたものが3例あり、3例とも肝生検で拒絶反応と診断された。このうち2例は血漿交換と免疫抑制療法で軽快した。

2) 交叉試験陽性症例に対する血液浄化療法

交叉試験陽性とは、輸血、妊娠、感染、あるいは複数回の移植などによりレシピエントがドナーに対する抗リンパ球抗体を保持していることを意味する。腎移植では移植後に超急性拒絶反応が出現する可能性が高く、以前は腎移植の適応から除外されてきた。しかし、血液型不適合移植と同様にドナー不足克服のため移植適応の拡大を目的として、血液浄化療法を施行して抗体を除去した後に移植をすることが試みられてきた⁷⁾。一方、肝移植においては腎移植とは異なり、抗体による免疫反応に対して抵抗性であるとされてきた。この理由として肝臓の非実質細胞が、拒絶反応に関与する抗体を吸収するため、臨床上抗体を介する拒絶反応が起こりにくいとが考えられていたからである⁸⁾。

実際に欧米では、交叉試験陽性のドナーからでも肝移植は通常どおりに、血漿交換などの術前処置などなしに行われている。そして、肝移植においては交叉試験陽性はグラフトやレシピエント全体の生存率を悪化させる因子ではないという報告が多数を占めていた⁹⁾。しかし最近の報告では、交叉試験陽性症例では急性拒

絶反応の頻度が多く、1年でのグラフト生存率が優位に低かったというものもあり¹⁰⁾、注意が必要である。

通常検査される抗体は3種類で、Tリンパ球抗体、Bリンパ球 warm 抗体、Bリンパ球 cold 抗体である。この順に抗体活性が高く、なかでもTリンパ球抗体陽性例は腎移植では血液浄化が必須となり、Bリンパ球 warm 抗体も陰性であるほうが良いとされている。抗体除去の方法としてはDFPPや吸着剤としてIM-TR350 (Immunosorba™, Asahi Medical) を用いた免疫吸着が施行される。当科においては、生体肝移植は一般的には待機手術であること、血液浄化療法は大部分の症例で安全に行えること、移植後の抗ドナー抗体による拒絶反応は無視できないものであることなどの理由から、Tリンパ球抗体陽性症例については全例血液浄化による抗体除去を試みている。抗体価としてはスコアで6以上の症例を血液浄化の対象としている。

当科では、肝移植前の2例に対して血液浄化療法による抗ドナー抗体除去を施行しているが、いずれも移植直前には抗体価は陰性化し、術後も液性拒絶反応などは起こらず順調に経過した。

3) 急性肝不全症例に対する肝移植までの bridge use としての血液浄化療法

劇症肝炎に代表される急性肝不全は、肝細胞の広範な壊死の結果、肝性脳症や重篤な肝機能の障害に至る臨床的な症候群である。欧米においてはこのような病態になった場合、速やかに肝移植の準備がなされるのであるが、本邦においてはまず内科的治療が試みられるのが一般的であろう。しかし、内科的治療による生存率は急性型で50%から60%程度、亜急性型や遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) で20%程度であり、満足のものとは言いがたい¹¹⁾。

一方、生体肝移植による急性肝不全に対する本邦での治療成績を見ると、劇症肝炎急性型、亜急性型がいずれも80%、LOHFが60%でほかの疾患に対する生体肝移植の成績と遜色がない¹¹⁾。このことから、急性肝不全に対する治療法として生体肝移植がわが国でも広く認知されてきている。しかし、生体肝移植の場合には、ドナーの同意、術前検査、倫理委員会の承認など、脳死肝移植に比べ時間のかかる手続きが必要であり、この間血液浄化療法により延命をはからなくて

はいけない。

血液浄化療法の目的としては、急性肝不全の病態ではアルブミンをはじめ血液凝固因子などすべての蛋白合成が低下しているため、新鮮凍結血漿 (FFP) により血漿成分を交換し、肝毒性物質、肝性昏睡起因物質の除去、多臓器障害の原因となる humoral mediator の除去、腎不全、呼吸不全、脳浮腫対策をすることである。具体的には、血漿交換とCHDFを施行するのであるが、slow plasma exchange (one plasma volume を置換するのに6~8時間かけて施行する) + high flow CHDF (透析液量を500 ml/分: 通常のCHDFの60倍) のほうが頭蓋内圧のコントロールが良好で脳浮腫、脳ヘルニアを回避できたという報告も見られる¹²⁾。

しかし、この方法をもってしても救命率の改善には至らなかったということなので、劇症肝炎などの急性肝不全に対しては、速やかな肝移植が必要であることには変わりがない。また、易感染性の症例も多く、bacterial translocation などによる内因性の endotoxin 血症を起こした症例に対しては、polymyxin B immobilized endotoxin adsorption column (PMX) による endotoxin 吸着療法を併用する。

4) その他

末期肝不全患者においては腎不全をしばしば合併することがあり、肝移植前に血液透析が必要な場合がある。腎移植では術後移植腎機能が軌道に乗るまでに時間がかかることがあり、術前に血液透析を施行し手術に備えている。また、いくつかの代謝性疾患は肝移植適応となるが、各種病態により移植前に血液浄化療法を施行したほうが良い症例が存在する。

当科において家族性高コレステロール血症ホモ型の症例に対しヘテロ型の父親をドナーにして生体肝移植を行ったが、移植直前にデキストラン硫酸カラム吸着法によりアポ蛋白Bをターゲットとして血液浄化療法を行った。この結果、総コレステロール値は術前に150 mg/dl 程度となり、術後も高コレステロール血症にはならず経過した。

2 移植後に行われる血液浄化療法

臓器移植の術後に施行される血液浄化療法は移植する臓器によって多少差はあるが、移植臓器の機能不全

表2 移植後における血液浄化療法の適応

1. 抗体除去
1) 液性急性拒絶反応 (血液型不適合症例など)
2) 慢性拒絶反応
2. 肝不全
1) primary non-function
2) 術後合併症による肝不全
3. 腎不全
1) 腎移植直後の ATN
2) 薬剤性急性腎不全
3) 巣状糸球体硬化症の再発
4. その他
肝不全を伴わない高ビリルビン血症など

をサポートすることや液性拒絶反応における抗体除去などが主な目的である (表2)。

1) 肝移植後臓器不全を伴った症例に対する血液浄化療法

肝移植後重篤な移植肝機能不全としてみられるのは、primary non-function (PNF) があげられる。脳死肝移植においては約5%にPNFが発生するといわれているが¹³⁾、生体肝移植においてはグラフトのviabilityが脳死肝グラフトに比べ良好なため、PNFは起こらないと考えられている。PNFでは再移植をする場合の術前処置として血液浄化療法は良い適応であり、血液浄化療法を施行した例で生存率が高かったという報告がある¹⁴⁾。また、PNFとまではいかないまでも、血管合併症などで移植後 poor graft function となった症例では、移植前の急性肝不全症例に行うと同様の血液浄化療法 (血漿交換, CHDF) を施行する。しかし、多臓器不全、特に心肺機能不全を伴った症例においては成績は非常に悪い¹⁵⁾。一方、高ビリルビン血症のみの症例や薬剤性と思われる急性腎不全の症例では血液浄化療法は非常に有効である¹⁵⁾。

2) 腎移植後における血液浄化療法

腎移植直後の ATN に対して移植腎機能が回復するまでの間、血液透析をすることがあるが、術前と異なる点は免疫抑制剤を投与していることから感染に注意が必要であることと、移植腎の血流確保のためにあまり除水をしないということである。また、巣状糸球体硬化症 (FSGS) は再発例が20~40%あり予後不良である¹⁶⁾。再発と診断された症例では、基底膜の透過性を亢進させる因子とされている vascular perme-

ability factor (VPF) を除去する目的で血漿交換を施行することがある。

3) 拒絶反応に対する血液浄化療法

移植後の急性拒絶反応のうち、細胞性拒絶反応は薬物療法により治療しうることが多いが、液性拒絶反応の中には薬物抵抗性の症例がある。液性拒絶反応を起こしやすい症例としては、前述した血液型不適合症例や交叉試験陽性症例であり、抗血液型抗体や抗ドナー抗体による拒絶反応がないかどうか厳重に観察する必要がある。これらは移植後の抗体除去が有用であったとする報告も散見されるが¹⁷⁾、治療抵抗性であることも多い。血液浄化療法としては、血漿交換、DFPP、冷却濾過法、免疫吸着法などが用いられる。また、慢性拒絶反応にも有用であったとする報告もある¹⁸⁾。

おわりに

本邦における移植の主体は生体ドナーからの移植であり、今後も暫くはこの傾向が続くであろう。この移植をより安全な状況で行うために、血液浄化療法は重要な位置を占めている。血液浄化療法には様々な方法があり、今後も多方面での技術開発によりその適応も変化していくものと考えられる。われわれ移植医療に従事するものとしては、その効果についての evidence を一つ一つ示しながら、血液浄化療法を移植患者に取り入れていきたいと考える。

謝辞

本研究の一部は、厚生労働省厚生科学研究費補助金「ヒトゲノム・再生医療等研究」によりとり行われた。

文献

- 1) Belle SH, Beringer KC, Murphy JB, et al: The Pitt-UNOS Liver Transplant Registry. Clinical Transplants 1992; UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, P17, 1993.
- 2) Farges O, Kalil AN, Samuel D, et al: The use of ABO-incompatible grafts in liver transplantation: a life-saving procedure in highly selected patients. Transplantation, 59; 1124, 1995.
- 3) 新井兼司: ABO 血液型不適合腎移植の長期予後. 移植, 37; 275, 2002.
- 4) Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G, et al: Intraportal infusion therapy as a novel approach to

- adult ABO-incompatible liver transplantation. *Transplantation*, 73; 1959, 2002.
- 5) Kawagishi N, Ohkohchi N, Fujimori K, et al: Antibody elimination by apheresis in living donor liver transplant recipients. *Ther Apher*, 5; 449, 2001.
- 6) Hashimoto T, Manabe T, Shimizu Y, et al : ABO mismatched living related donor liver transplantation. *Transplant Proc*, 28; 1217, 1996.
- 7) Fauchald P, Leivestad T, Bratlie A, et al: Plasma exchange and immunosuppressive therapy before renal transplantation in highly sensitized patients. *Tranplant Proc*, 19; 727, 1987.
- 8) Gugenheim J, Amorosa L, Gigou M, et al : Specific absorption of lymphocytotoxic alloantibodies by the liver in inbred rats. *Transplantation*, 50; 309, 1990.
- 9) Doyle HD, Marino IR, Morelli F, et al: Assessing risk in liver transplantation, Special reference to the significance of a positive cytotoxic crossmatch. *Ann Surg*, 224; 168, 1996.
- 10) Bathgate AJ, McColl M, Garden OJ, et al: The effect of a positive T-lymphocytotoxic crossmatch on hepatic allograft survival and rejection *Liver Transplant Surg*, 4; 280, 1998.
- 11) 持田 智, 藤原研司: 我が国における劇症肝炎, LOHF の実態. *日消誌*, 99; 895, 2002.
- 12) 新田正和, 平澤博之, 織田成人, 他: 劇症肝炎における SPE (slow plasma exchange)+HFCHDF (high-flow dialysate CHDF) の有効性と問題点. *日本人工臓器学会誌*, 31; S 13, 2002.
- 13) Quiroga J, Colina I, Demetris AJ, et al: Causes and timing of first allograft failure in orthotopic liver transplantation. A study of 177 consecutive patients. *Hepatology*, 14; 1054, 1991.
- 14) Skerrett D, Mor E, Curtiss S, et al: Plasmapheresis in primary dysfunction of hepatic transplants. *J Clin Apheresis*, 11; 10, 1996.
- 15) Kawagishi N, Ohkohchi N, Fujimori K, et al: Experience with artificial liver support in 16 living related liver transplant recipients. *Ther Apher*, 5; 7, 2001.
- 16) 伊藤克己, 白髪宏司: 移植とアフェリシス. *低温医学*, 27; 37, 2001.
- 17) Haberal M, Ozdemir FN, Kaya S, et al : Beneficial effect of plasmapheresis on the outcome of transplant patients. *Transplant Proc*, 28; 2336, 1996.
- 18) Tomikawa S, Ando Y, Nomura Y, et al: Leukocytapheresis therapy for chronic renal allograft rejection. *Transplant Proc*, 32: 1761, 2000.