

# ABO 血液型不適合腎移植

— ABO 血液型関連抗原による急性抗体関連型拒絶反応の分類とその治療戦略 —

高橋公太

新潟大学医歯学総合研究科 腎泌尿器病態学分野

key words : ABO 血液型抗原, 抗 A, 抗 B 抗体, ABO 血液型不適合, 腎移植, 抗体関連型拒絶反応

## 要 旨

わが国では ABO 血液型不適合腎移植は 1989 年から開始され, 現在まで 850 例以上の症例で実施された。最近では, 生体腎移植の 15% まで占めるに至っている。その成績は, 2001 年以降, 1 年生着率が 96%, 3 年が 94% まで向上しており, 適合移植と比較しても遜色ない。その背景には, 免疫学的順応や急性抗体関連型拒絶反応のメカニズムなどが次々と明らかにされ, その治療戦略が立てやすくなったことによる。今回は, ABO 血液型関連抗原による急性抗体関連型拒絶反応を分類し, その意義について述べた。

## はじめに

日本透析医会の編集委員会からこのたび ABO 血液型不適合腎移植の原稿を依頼された。その条件に医学的面からという注文があったので, 今回は, ABO 血液型関連抗原による急性抗体関連型拒絶反応の分類とその治療戦略について述べたい。この拒絶反応を分類することが ABO 血液型不適合腎移植の治療戦略にいかにか重要であるか冒頭に強調しておく。

なお, この移植は従来から超急性拒絶反応 (hyperacute rejection) が発生し, 機能が廃絶するといわれてきたが, 著者は, 2004 年に世界で初めて ABO 血液型関連では超急性拒絶反応が起こらないことを証明した。また, 同時に生着するメカニズム, すなわち免

疫学的順応 (accommodation) メカニズムについても明らかにした。これらについても触れたいが, これらを説明をしていると本稿の大部分を占めてしまうので, 今まで著者が書いた論文を参考にさせていただきたい<sup>1~8)</sup>。

## 1 ABO 血液型不適合腎移植における拒絶反応の分類とその特徴

ABO 血液型不適合腎移植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きわめて明解で格好なモデルである。それに反して後で述べるが, 予期せぬ拒絶反応が発生するので, その原因を解明するのが難しかった。

免疫反応の源は, 血液幹細胞で始まり, T 細胞系を中心とした細胞性免疫と B 細胞系によって産生される液性免疫の二つに大きく別れる。拒絶反応も, 当然その流れに沿って細胞性拒絶反応と抗体関連型拒絶反応に分類するのが自然である。今回は, 特に ABO 血液型関連抗原 (ABO 血液型抗原とその類似抗原) による急性抗体関連型拒絶反応の分類を提言する。

### 1) 細胞性拒絶反応

細胞性拒絶反応は, 周知の通りドナーの異なった HLA 抗原 (移植抗原) をレシピエントのマクロファージが認識して抗原提示細胞 (antigen presenting

ABO-incompatible kidney transplantation. Classification for acute antibody-mediated rejection due to ABO-related antigens and its therapeutic strategy

Division of Urology, Department of Regenerative and Transplant Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

Kota Takahashi

cell; APC) となり, さらに APC と T 細胞の接着による移植抗原の認識, 続いて T 細胞の活性化が起こり, サイトカインが産生され, 最終的には増殖した T 細胞が尿細管, 間質をターゲットとして浸潤し, 組織障害を起こす反応である. 最近では regulatory T 細胞の役割が注目されている.

2) 急性抗体関連型拒絶反応

ABO 血液型不適合腎移植における急性抗体関連型拒絶反応の原因として, ABO 血液型関連抗体, 抗 HLA 抗体や不規則抗体などが陽性の場合が考えられる. 今回は, 混乱を避けるためにあえて ABO 血液型関連抗原に由来する急性抗体関連型拒絶反応についてのみ述べる.

2 分類に至った契機

ABO 血液型不適合腎移植において次のような質問をよく受ける. 「急性抗体関連型拒絶反応はどのような症例に発生しますか. その予知診断は可能ですか.」 「移植後, 急性抗体関連型拒絶反応を予防するために抗体除去療法を実施すべきでしょうか.」

しかし, これらの質問に対して適切な回答ができず, 躊躇せざるをえなかった.

移植前に血清抗体価が高く, 抗体除去後に抗体価にリバウンドを起こす症例は, 免疫学的ハイリスクで, 急性抗体関連型拒絶反応を起こす可能性が高い. この事実は断言できる<sup>9, 10)</sup>. しかし, 移植前, 抗体除去前に血清抗体価が低い例でも急性抗体関連型拒絶反応が発生していることも事実である<sup>11)</sup>. この矛盾点をどの

ように解釈すればよいか常々考えていた.

この矛盾点を説明できない理由を考えてみると, ABO 血液型関連の急性抗体関連型拒絶反応を単一のものと思い込んで, 一元論ですべてを解決しようと試みていた. しかし, それでは解明的でないことが明らかになった. そこでもう一度, 原点に戻って考え直すことにした.

図 1 は, わが国で ABO 血液型不適合腎移植が 441 例実施されたときに, 日本移植学会雑誌すなわち『移植』, および日本 ABO 血液型不適合移植研究会の発行誌である『ABO 血液型不適合移植の新戦略』で明らかにされている急性抗体関連型拒絶反応の好発時期をみたものである<sup>12~14)</sup>. 過去に詳細に報告しているので詳しいことは割愛するが, その内容を要約してみると下記のようなになる<sup>1~8)</sup>.

- ① ABO 血液型関連では超急性拒絶反応 (hyperacute rejection) は発生しない.
- ② 急性抗体関連型拒絶反応 (delayed hyperacute rejection) は, 移植後 2~7 日目に発生しやすい. それ以降の発生頻度は少なくなり, すくなくとも 1 カ月以降には発生は見られない. われわれは, この危険な時期を臨界期間 (critical period) と定義した<sup>15~18)</sup>.
- ③ 従来の免疫抑制療法下では脾摘群は, 非脾摘群に比べて急性抗体関連型拒絶反応の発生頻度は低い. (図 1 の上段の脾摘群の母集団は 400 例, 下段の母集団は 10 例).
- ④ 第 2 の現象の裏返しであるが, 免疫学的順応 (accommodation) は移植後 1~2 週間で誘導・

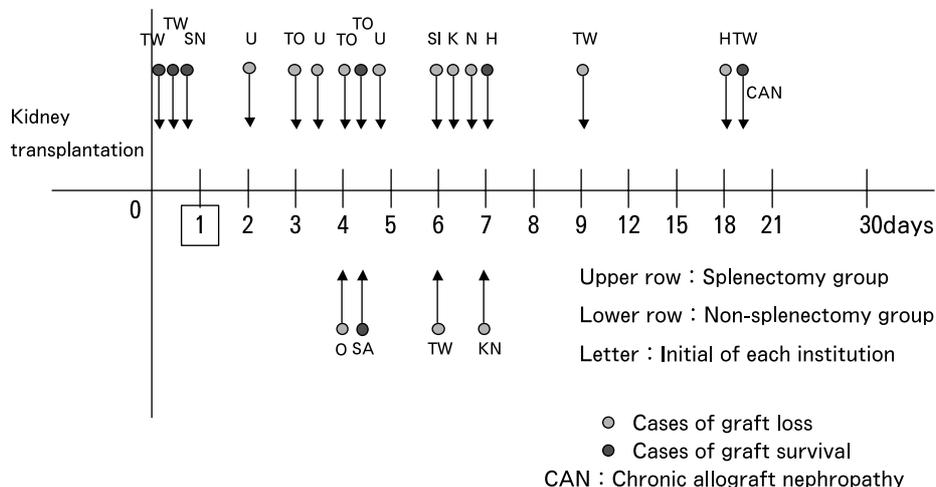


図 1 急性抗体関連型拒絶反応の好発時期

成立する場合が多い。成立後、急性抗体関連型拒絶反応は発生しない。

さらにこの図をもっと深く吟味してみると、急性抗体関連型拒絶反応の発生例で生着している例と機能廃絶例があることに気がついた。この運命の分かれ道は、どのような条件によって左右されるのか。

著者は、この岐路を最近まで治療時期や治療法による差と思っていた。すなわち、拒絶反応発生早期に適切な治療を実施したグラフトは延命し、時期を失すれば機能廃絶すると考えた。グラフトが助かると自分が早期診断し、治療が早かったので助けることができたと優越感にひたり、機能廃絶すれば、免疫学的ハイリスク症例だったので仕方がないと勝手に解釈した。これでは進歩は望めない。

そこでさらに分析を加えていくうちに、この急性抗体関連型拒絶反応の発生を一元論で説明することは難しく、むしろ多元論のほうが説明しやすいという結論に達した。そこでこれらの症例に検討を加えてみた<sup>9~11)</sup>。

その結果、決定的な違いは、拒絶反応発生後の血清抗 A、抗 B 抗体価の推移を見れば歴然とした。機能廃絶例は、IgG 抗体価が主に上昇し、IgM 抗体価はそれに並行して上昇する場合が多い。機能廃絶せずになんとか治療に反応し延命したグラフトは、主に IgM 抗体価は上昇するが、IgG 抗体価はほとんど不変である。

この事実が示唆することは、免疫の一次応答 (primary response) と二次応答 (secondary response) の差である。すなわち、初感作と再感作の違いである。そうであれば抗原も単一ではないことになる。ABO 血液型抗原による再感作と ABO 血液型類似抗原による初感作の相違である。私はこの二つの抗原を合わせて ABO 血液型関連抗原 (ABO-related antigen; ABO antigens and associated antigens) と名づけた<sup>18)</sup>。

このような背景をベースに次の話を進めたい。

### 3 ABO 血液型関連抗原による急性抗体関連型拒絶反応の分類

ABO 血液型関連抗原による急性抗体関連型拒絶反応は、免疫学的順応が誘導・成立するまでの臨界期間に発生する<sup>1~3, 15~17)</sup>。この急性抗体関連型拒絶反応は抗原刺激とその免疫応答から大きく二つに分類できる (表 1)。なお、この分類は、腎移植のみならず、ほか

表 1 ABO 血液型関連抗原による急性抗体関連型拒絶反応の分類

I 型
ABO 血液型抗原, 再感作, 二次応答, 激しい, 治療に抵抗性
II 型
ABO 血液型類似抗原, 初感作, 一次応答, I 型より緩やか, 治療に反応

の ABO 血液型不適合臓器移植にも当てはまる。

#### 1) I 型

これは、ABO 血液型抗原により再感作され惹起される急性抗体関連型拒絶反応である。

免疫学的ハイリスク群で、臓器が移植されることによりグラフトの ABO 血液型抗原そのものが抗原刺激となって免疫応答し、爆発的に抗体産生が惹起され急性抗体関連型拒絶反応が発生する。二次応答であるため、臨界期間の早期に発生し、IgG 抗体価が主に上昇し、IgM 抗体価はそれに並行して上昇する場合が多い。ひとたび発生するとその病態は激しく、現行の治療には反応せず、機能は廃絶する。一般に移植前に血清 IgG 抗体価が高値を示し、このような症例ではしばしば移植前の抗体除去後に抗体のリバウンドが観察されるため、移植前に memory cell の抑制も含めて、脱感作療法が大切である。

#### 2) II 型

ABO 血液型類似抗原により初感作され惹起される急性抗体関連型拒絶反応である。

敗血症などの細菌感染が契機となり、細菌の表面に保持されている血液型類似物質 (ABO-antigen-like substances) が交差抗原となって感作され、抗体が産生され、移植臓器障害型の抗体関連型拒絶反応が惹起される。初感作の一次応答であるため、感作されるまでに時間がかかる。I 型よりその進行は遅く、その程度は軽い。I 型との大きな相違は IgM 抗体価が上昇することである。現行の治療に反応する場合があるので速やかに抗体除去療法や抗凝固療法などを実施する。

このような症例は、移植後の外来 ABO 血液型類似抗原の刺激により、宿主が免疫応答するので、移植前に血清抗 A、抗 B 抗体価が低いからと言って予見できないので注意する。

ABO 血液型関連抗原による急性抗体関連型拒絶反応を2分類することにより、ABO 血液型不適合臓器移植の治療戦略がより立てやすくなった。

次にI型、II型の急性抗体関連型拒絶反応についてさらに詳しく述べよう。

#### 4 I型の急性抗体関連型拒絶反応

ABO 血液型不適合腎移植のI型拒絶反応の病態を具体的に説明する前に、ABO 不適合例における移植後の自然経過について復習してみよう<sup>1~5)</sup>。

ABO 不適合例では移植前に抗体を除去するが、完全に除去できないし、その後も産生されるため移植直前、抗体価が0倍になることはない。しかし、ほとんどの例では移植後約1週間、血清抗体価が限りなく0に近づく。また、ドナーより摘出した腎の0 hour biopsy (血流再開前)では認められないが、1 hour biopsy (血流再開1時間後)では、糸球体係締やPTCにC4dの沈着や、ときに糸球体係蹄、PTCに血栓形成、赤血球連銭形成、および顆粒球の遊走が認められる。

これらの現象を説明すると、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す。さらにサイトカイン、遊走因子、およびフリーラジカルなどが発生し、血小板や補体の活性化、血栓形成、さらに顆粒球、マクロファージの遊走、貪食作用が起こる。したがってここに抗凝固療法の意義がある。

このように血中に含まれている微量の抗A、抗B抗体が腎臓の血管に吸着されて移植後約1週間は血清抗体価が0倍になる。内皮細胞障害は血流再開による再灌流障害によっても助長される可能性がある。このような症例においては、おそらく臨床的にははっきりしない不顕性拒絶反応 (subclinical rejection) が局所に発生しても、生着例では、線溶系などが中心となって修復され、終焉する。

ABO 血液型不適合腎移植におけるI型の急性抗体関連型拒絶反応は、二次応答であるので臨界期間の早期に好発する。

グラフトを移植し、血流再開すると障害された血管内皮細胞は再生され、ABO 血液型抗原も抗原性が強くなる。この時期にmemory cellの抑制を含めて抗体産生が十分抑制されていないと、この抗原刺激は、

当然二次応答を惹起させるため、抗体は爆発的に産生され、いきなり激しい急性抗体関連型拒絶反応を発生させる。

典型的な急性抗体関連型拒絶反応は、一般にその程度は激しく、しばしば臨床的には38°Cの一過性の発熱と血小板の減少、移植腎部の腫脹で始まる。これは血栓形成、血管炎などが原因で発熱し、さらに腎臓に炎症が、さらに循環障害、浮腫が発生する。I型の拒絶反応は、現行の拒絶反応の治療法では回復することはきわめて難しく、機能廃絶する。生化学的検査では、腎臓の逸脱酵素であるLDHの高度上昇、トランスアミナーゼの軽度上昇が見られる。やがて腎臓で吸着された抗体は飽和状態に達し、さらに産生されるので血清抗A、抗B抗体価は急激に上昇する。主に血清IgG抗体価が上昇し、IgM抗体価はそれに並行して上昇するが多い。

現在、ABO 血液型不適合腎移植において、移植前に脱感作療法 (desensitization therapy) を実施しているため、このような激しい経過を辿る症例は経験していない。以下に従来の免疫抑制療法下でI型の拒絶反応が発生した症例を紹介する<sup>9)</sup> (図2)。

##### ① 症例1

40歳、女性、O型、原疾患：慢性糸球体腎炎

入院時、抗体除去前の抗B抗体価はIgM：64倍、IgG：128倍と高値を示していた。移植前に免疫吸着を3回施行したが、抗体価の低下がみられず、DFPPを1回と免疫吸着を4回追加し、抗体価を16倍に低下させた。本症例は免疫学的にhigh responderと考えられたので、術後拒絶反応が起こり、機能が廃絶する可能性があることを十分説明した上で、B型、HLA-A、B、1 haploidenticalの弟をドナーとして腎移植と脾摘を施行した。

導入期の免疫抑制療法は5剤併用療法である。術後血清Cr値の低下は良好であり、術後8日目には0.7 mg/dlとなったが、術後9日目に発熱し、突然無尿となり、血清Cr値が急上昇した。この時点では抗体価の上昇は認めなかったが、ただちにステロイド・パルス療法、muromonab CD3 (OKT3)を投与し、免疫吸着を施行したが反応せず、16日目に移植腎生検を施行したところ血栓を伴う全壊死像を認めた。回復が望めないため、術後19日目に移植腎を摘出した

K.O. 40y.o. Female B<sup>+</sup>→O<sup>+</sup> HLA 1 haploidentical MLC S.I. 10.9

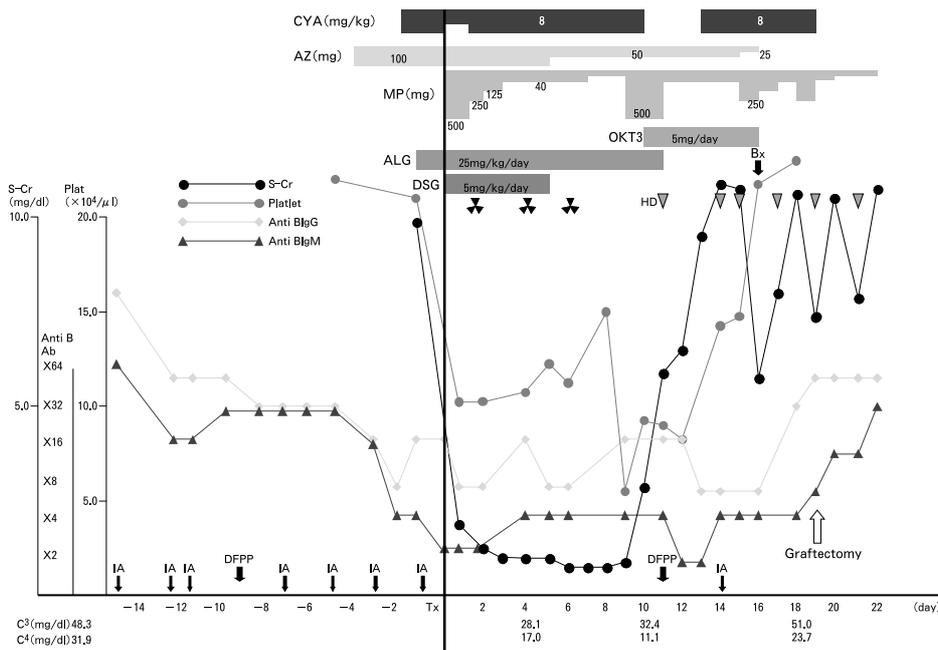


図2 症例1の臨床経過

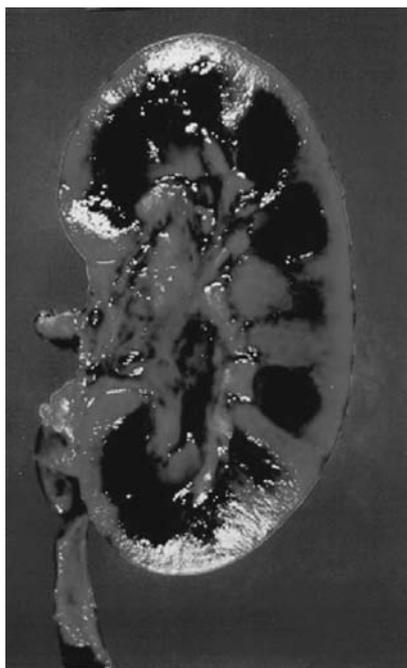


図3 摘出移植腎の剖面  
全壊死像がみられる。

(図3). その後免疫抑制薬も中止したところ抗B抗体価はIgM : 32倍, IgG : 64倍にただちに上昇した.

② 考察

免疫学的順応や急性抗体関連型拒絶反応の発生メカニズムなどがまったく解明できない初期の頃の症例である. これらのメカニズムが明らかになるたびに ABO 血液型不適合腎移植の免疫抑制療法を変更し,

現在の免疫抑制療法 (pinpoint targeted immunosuppression) を迎えた<sup>16, 17)</sup>. この症例は, 初期の stage 1 の免疫抑制療法下で移植が実施されている<sup>20)</sup>.

移植前の抗体除去療法で血清抗体価にリバウンドを示す症例は, 移植前に抗体除去の回数を増やして強制的に抗体価を下げて, 宿主の免疫学ハイリスク状態は変わらない. したがって, このような状態下で移植を強行すれば, グラフトの ABO 血液型抗原に刺激され, 二次応答を起こし, 臨界期間に爆発的に抗体が産生され, I 型の急性抗体関連型拒絶反応が発生し, ただちに機能廃絶する.

現在ではこのような症例に対しては, 移植を延期して脱感作療法を十分に実施してから再度移植を試みている<sup>16, 17, 21)</sup>.

5 II 型の急性抗体関連型拒絶反応

移植後, 免疫学的順応が誘導, 成立する前にドナー血液型抗原に交差性のある ABO 血液型類似抗原によりレシピエントが初感作されると, 抗体産生の免疫応答が惹起され, 急性抗体関連型の拒絶反応が発生する. 前に述べたように初感作の一次応答なので, I 型より時間がかかる. その病態の進行は, I 型に比べて緩やかである. このような症例では, 血清 IgM 抗体価が上昇する. 原則として IgG 抗体価は不変である.

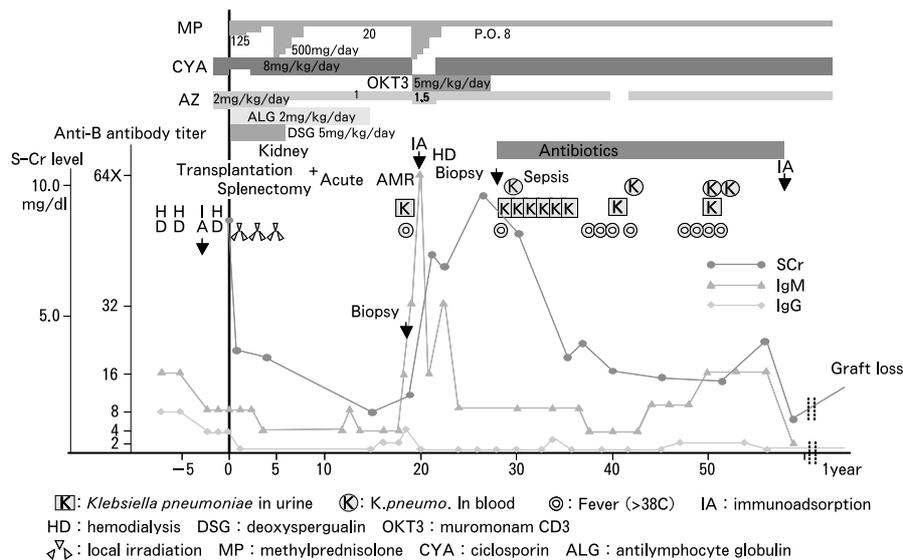


図4 症例2の臨床経過

ABO 血液型類似抗原については文献<sup>18)</sup>を参考にしてもらいたい。

われわれは、移植後、敗血症によりこのような症例を経験したので、次に紹介する<sup>10, 16, 17)</sup>。

### ① 症例2

34歳，男性，血液型O型，原疾患：慢性糸球体腎炎30歳，B型，HLA-A, B, DR：identicalの弟をドナーとしてABO血液型不適合腎移植を施行した<sup>11)</sup>（図4）。

術前の抗B抗体価はIgM：8倍，IgG：16倍と低値であったが，移植2日前に免疫吸着を1回施行し，IgM，IgG抗体価がそれぞれ4倍，8倍となった。型の如く腎移植と脾摘を実施した（以前の免疫抑制療法で，この当時脾摘を実施していた）。

移植直後の腎機能は良好で，移植1日目，16日目の血清Cr値はそれぞれ3.7mg/dl，1.6mg/dlであった。移植後19日目に38℃以上の発熱と血清Cr値が2.1mg/dl，尿量の減少がみられたので急性拒絶反応の発生と考え，ステロイドのパルス療法を施行した。血小板数の急激な減少，血清抗B抗体価の上昇がみられ，急性抗体関連型拒絶反応の発生が考えられたので，免疫吸着と抗凝固療法を実施した。拒絶反応直前の抗体価は，IgM：4倍，IgG：0倍であったが，拒絶反応発生時には，それぞれ64倍，4倍と，IgMが急激に上昇した。尿量が減少したので，血液透析にて除水をした後OKT3を10日間使用した。血清Cr値

は最高9.7mg/dlまで上昇したが，その後利尿がみられ，一旦2.5mg/dlまで低下したが，血清抗体価の上昇と血清Cr値の上昇がみられたので免疫吸着をもう1度施行した。また，急性抗体関連型拒絶反応のため，移植尿管は虚血により壊死に陥ったので，やむをえず腎ろうを作成した。

しかし，その後徐々に移植腎機能が低下し，移植1年後に機能が廃絶した。

図5は，移植後27日目の腎生検であるが，糸球体係締やperitubular capillary内には赤血球の連銭形成，血栓形成，白血球の遊走，間質には出血がみられるが，間質の浮腫は弱く，リンパ球の浸潤はほとんどみられない。

### ② 考察

本症例の拒絶反応は，病理学的にも典型的な急性抗体関連型拒絶反応である。リンパ球の細胞浸潤はほとんどみられず，細胞性拒絶反応は否定できる。

血清抗B抗体価，特にIgM抗体価が拒絶反応直前の値より4倍（4倍→64倍）も上昇し，急性抗体関連型拒絶反応が発生した。その原因を追及したところ意外な事実が判明した。

移植後28日目に動脈血培養にて*Klebsiella pneumoniae*が分離され，この細菌による敗血症が拒絶反応の発生の起因であった。さらにさかのぼってその原発巣を調べてみると，患者が高熱を出した前日の移植後18日目の尿培養により本細菌が分離されている。本症例は透析歴が13年という長期透析患者で，移植

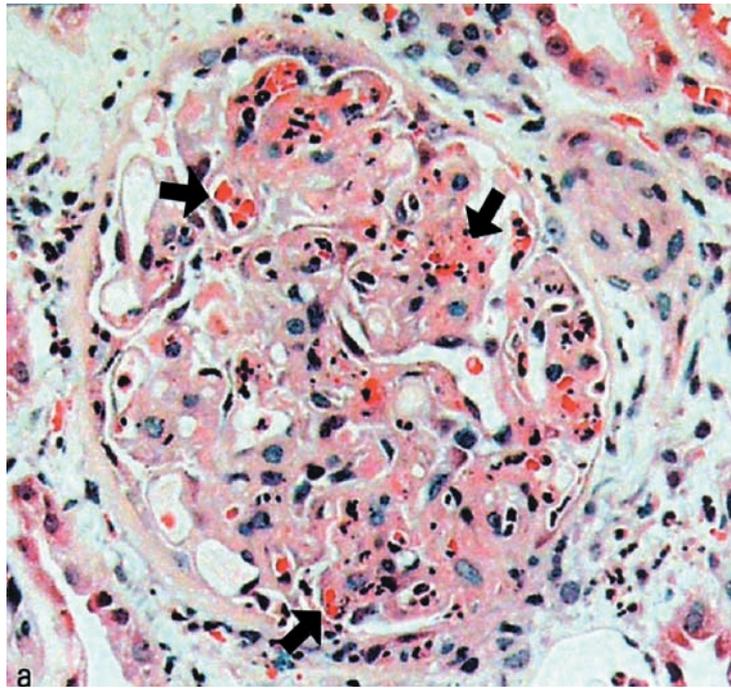


図5 移植 27 日目の移植腎生検所見  
典型的な急性抗体関連型拒絶反応の像を示している。H-E 染色，400 倍。

時の膀胱が廃用性萎縮のためその容量が 30 cc と小さかった。そこで尿漏を防ぐために膀胱留置カテーテルをいつもより長く留置していたため、*Klebsiella pneumoniae* の感染を受け、急性膀胱炎を引き起こした。そして膀胱容量減少のため尿管膀胱逆流現象（VUR）が起きやすくなり、逆行性感染を起し、急性腎盂腎炎となり、さらに敗血症を引き起こしたと診断した。

そして *Klebsiella pneumoniae* の表面にある血液型類似物質が、交差抗原となってレシピエントが初感作され、抗 B 抗体が産生され、血管内皮細胞の B 型抗原と反応して、その結果、急性抗体関連型拒絶反応が惹起させられたものと考えられた。

このように、ある種の細菌の表面や食物などには血液型類似物質の糖鎖抗原が含まれている<sup>16)</sup>。そしてこれらが体内に侵入すると、これらが交差抗原となってレシピエントは感作され抗体を産生し、その結果、急性抗体関連型反応を引き起こすことがある。

生体防御機能の面から敗血症の治癒過程において、一般患者では細菌に対する中和抗体はこのように産生されて治癒すると考えられる。たまたま ABO 血液型不適合腎移植患者において、不幸なことに移植臓器傷害型の急性抗体関連型拒絶反応という新たな病態を発生させてしまったと考えられる。

このように ABO 血液型関連抗原による急性抗体関連型拒絶反応を分類し、明らかにすることにより、ABO 血液型不適合腎移植の治療戦略がより立てやすくなった。

## 6 ABO 血液型不適合腎移植における免疫抑制療法の新戦略

### 1) ABO 血液型不適合腎移植における免疫抑制療法の意義

腎移植における免疫抑制療法の最終目標であり、これが達成できれば、腎移植のみならず、すべての臓器移植の免疫抑制療法に應用できる。その理由として、B 細胞免疫と T 細胞免疫の両方の免疫抑制療法が要求され、さらに両者を時期的に使い分ける必要がある（図 6）。

### 2) 免疫学的順応を安全に誘導する免疫抑制療法

われわれは従来、「ABO 血液型不適合グラフトが生着しているかぎり、終生強い抗体関連型拒絶反応（晩期超急性拒絶反応）が、いつ何時発生するかもしれない」という懸念を抱いていた。したがって、免疫抑制療法の治療戦略が立てづらく、ついつい免疫抑制療法を強化しすぎて、その結果、レシピエントは過剰免疫抑制状態（over-immunosuppression）に陥り、

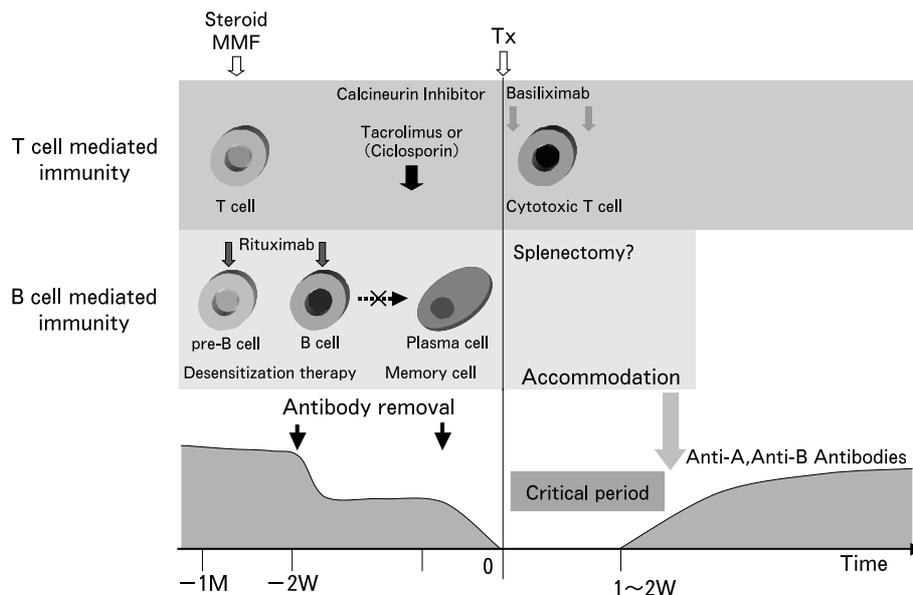


図6 ABO血液型不適合臓器移植における免疫抑制療法の治療戦略  
分子標的治療 (pinpoint targeted immunosuppression). B細胞免疫抑制療法とT細胞免疫抑制療法を時期的に使い分けることが大切である.

思わぬ日和見感染をしばしば併発した。

その後、前に述べたように急性抗体関連型拒絶反応の発生メカニズムを明らかにし、さらに発生原因からこの拒絶反応を2分類した。

免疫学的順応のメカニズムには色々な説があるが、レシピエントが移植後1~2週間経過が良好であれば、免疫学的順応が誘導・成立することも明らかにした。現在ではこの現象は誰も認める事実である。また、ひとたび免疫学的順応が成立すれば、グラフトが生着している限り、終生この状態が持続することも報告した<sup>6~8)</sup>。

これらの知見から、ABO血液型不適合腎移植における免疫抑制療法の第一の治療方針として、免疫学的順応を安全に誘導・成立させるまでの期間、すなわち臨界期間 (critical period) に、ABO血液型抗原とそれに対する抗体のどちらかをなくす方向で治療すればよいという結論に達した。

そうは言っても現状では、この臨界期間に強い抗原刺激を受けても、それに対して免疫応答しないように抗体除去や抗体産生を抑制してしのぐ方法しかない。しかし、近い将来、免疫学的順応を安全に誘導するため、ABO血液型抗原の抗原性を消失させるような薬剤や抗体が開発されるか、抗原性のないポンペイ型の臓器にすれば、これらの治療法の必然性は当然なくなる。

## 7 現時点で可能な免疫抑制療法

急性抗体関連型拒絶反応を予防する治療戦略を一言で言うと、臨界期間にABO血液型関連抗原 (ABO血液型抗原およびその類似抗原) による抗原刺激が入っても、それに対して免疫応答しない免疫抑制療法を実施し、さらに急性抗体関連型拒絶反応の原因となる感染症を予防することが大切である。

繰り返し述べるが、現時点でできる免疫抑制療法は、免疫学的順応が誘導・成立するまで、急性抗体関連型拒絶反応の発生を抑制するために、移植前に抗体の産生を抑制し、さらに抗体をできる限り除去する方法である。

免疫学的順応が成立したら、グラフトの抗原性が消失するので、抗体産生がなされても急性抗体関連型拒絶反応は発生しない。したがってこの臨界期間を越えたならば、過剰な免疫抑制状態にならないように、適合移植と同様な免疫抑制療法に切り替えていくことが重要である。

ABO血液型不適合腎移植の免疫抑制療法には以下に述べるようないくつかの柱がある。

### 1) 体外免疫調節 (血清抗A, 抗B抗体の除去)

血清抗A, 抗B抗体の除去については、除去効率に差があるもののどのような方法でも本質的な問題では

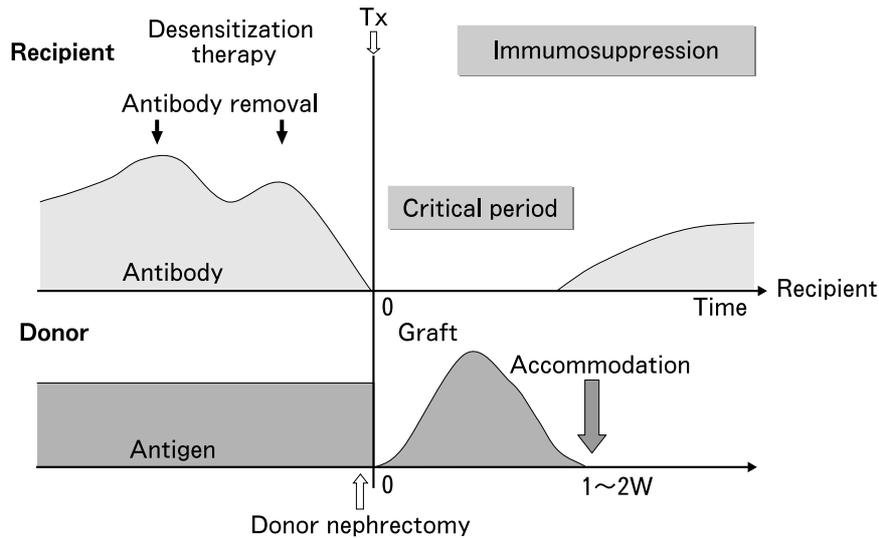


図7 B細胞免疫抑制療法生着例  
accommodationが成立して移植腎は生着する.

ない<sup>22~29)</sup>。できる限り抗体を除去したほうが望ましい。著者らは、移植前、原則として血清抗体価を16倍以下にしている。除去後、血清蛋白質の喪失により、血漿膠質浸透圧の低下を招き血管内脱水にならないように、術前に補正しておくことが大切である。術中および術直後、レシピエントが血管内脱水に陥り、術後、急性腎不全になると、拒絶反応との鑑別が難しくなる<sup>22)</sup>。

2) 免疫抑制薬による薬物療法

T細胞免疫とB細胞免疫の両面の免疫抑制療法が必要となる。これらが移植免疫に及ぼす時期の相違から、一般に開始時期の目安として、前者は細胞性拒絶反応を予防するために移植直前から開始し、投与量は減るもののグラフトが生着している限り終生必要となる。後者は、抗体関連型拒絶反応を予防するために移植前から開始し、免疫学的順応が誘導・成立するまでが主体となる。

① T細胞免疫抑制療法(細胞性拒絶反応の抑制)

原則として適合移植の免疫抑制療法と同様にすればよい。具体的にはカルシニューリン阻害薬(ciclosporin, tacrolimus)をベースに低用量のステロイドを加味し、第3の免疫抑制薬として代謝拮抗薬(mycophenolate mofetil, azathioprine, および mizoribine)や、最近では導入期に抗体療法(basiliximab)を加えることが多い。

細胞性拒絶反応が発生した場合、ステロイドのバル

ス療法を第一選択としてそれでも難治性の拒絶反応では、muromonab CD3やgusperimus(deoxyspergualin)を追加する。

② B細胞性免疫抑制療法

(急性抗体関連型拒絶反応の抑制)

免疫学的順応が誘導されればグラフトの抗原性が消失するので、それまで抗体産生を抑制すればよい(図7)。この臨界期間は、移植後1~2週間の幅があるので、その間に抗体価が上昇すると急性抗体関連型拒絶反応が発生する。ひとたび拒絶反応が発生すると、現行の拒絶反応の治療ではコントロールすることは難しく、ほとんどの症例が機能廃絶する<sup>1~8)</sup>(図8)。したがって免疫学的順応が誘導・成立前に血清抗体価が上昇するような免疫抑制療法は不適切であり、抗体産生を十分抑制するために移植前より脱感作療法を実施する。

●I型の急性抗体関連型拒絶反応の治療

I型の急性抗体関連型拒絶反応は、再感作、すなわち二次応答であるため、経過が速く、その程度も激しい、ひとたび発生したら残念ながら現行の拒絶反応の治療法ではほとんど効果が見られない。機能廃絶したならば、速やかにグラフトを摘出することが望ましい。

●II型の急性抗体関連拒絶反応の治療

II型の急性拒絶反応は、敗血症などの細菌感染などに惹起される場合が多い。初感作であるため、I型の拒絶反応に比べて、その進行は遅く、その程度も軽い。しかし、治療を早めに行わないとgraft lossとな

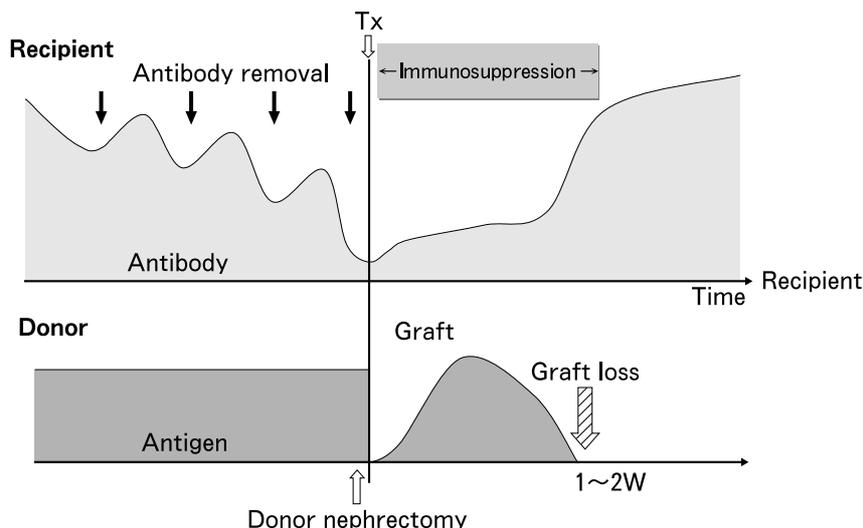


図8 晩期超急性拒絶反応

critical period に抗体が産生され、急性抗体関連型拒絶反応が発生して graft loss になる。

る。下記の二つの治療法を同時に実施する。

ひとつは拒絶反応の治療として、抗凝固療法と抗体除去療法を速やかに実施する。頻回の抗体除去を実施すると低蛋白血症に陥りやすいので、その補正には十分注意する。

もうひとつは感染症の治療として、敗血症の起炎菌を同定して、感受性のある抗生物質を投与する。脾摘を実施されている場合は、易感染性が助長される可能性があるので注意する。

### 3) 脱感作療法 (desensitization therapy)

脱感作療法の開始日の目安として、著者は、移植1カ月前から維持量の免疫抑制薬を投与し、さらに rituximab を2週間前と最後の抗体除去後に2回投与している。

脱感作療法を移植1カ月前に開始している根拠は、過去のデータから1カ月間免疫抑制療法を実施すれば、血清免疫グロブリン値を有意に低下させることができるからである<sup>18, 27~30</sup>。

rituximab の投与は、比較的早目に投与したほうが効果的と考えられる。その理由として、本剤は、pre-B細胞とB細胞には効果があるが、形質細胞には効果がみられないので、抗体産生をつかさどる形質細胞をできる限り枯渇させるためには、術直前や急性抗体関連型拒絶反応の発生時に投与しても即効性は期待できないからである。また、二重膜濾過血漿交換療法 (double filtration plasmapheresis; DFPP) におい

ては、1回の血漿交換で投与された血中の rituximab は約6割喪失するので、2回目の投与はDFPP後に投与している。

このような治療法により、移植直後、血中の抗体量を減少させ、さらに産生能を抑制すれば、急性抗体関連型拒絶反応をほとんど抑制することができる。

免疫学的順応が誘導されると、血清抗体価が上昇しても発熱や血清クレアチニン値の上昇などの臨床症状や所見がみられない。以後B細胞免疫に対する免疫抑制療法は弱めにし、適合移植と同様に細胞性拒絶反応を抑制するためのT細胞免疫に対する免疫抑制療法を主体にする。

ABO血液型不適合腎移植をすべて免疫学的ハイリスクとみなし免疫抑制療法を強めると、過剰免疫抑制状態 (over-immunosuppression) となり、思わぬ日和見感染 (opportunistic infection) などの合併症を招くので注意を要する。

### 4) 脾摘の意義とその有無

脾臓は抗体を産生する臓器であることには誰も異論はないが、ABO血液型不適合移植に脾摘が本当に必要であるのかは別の問題である<sup>34</sup>。

わが国のABO血液型不適合腎移植の臨床統計でもほとんどの例で脾摘が実施されてきた<sup>14, 34</sup>。しかし、免疫学的順応が移植後1~2週間という比較的短期間 (臨界期間) に誘導・成立することが明らかにされた現在、移植後1~2週間の抗体産生を抑制する目的の

みのための脾摘は必要ないという結論に達した<sup>16, 17, 31)</sup>。また、最近の知見では memory cell は脾臓はもちろんのこと、骨髄にもかなりの数があることが明らかにされている。そのため移植前、十分に脱感作療法を実施し、免疫学的順応が誘導されるまで抗体産生を抑制することが大切である<sup>16, 17, 21, 30)</sup>。

### 5) 抗凝固療法

生着例において移植後 1~2 週間、すなわち臨界期間においては、血清抗体価は限りなく 0 に近づいている。これは移植前、抗体除去後に残存した抗体が移植腎に吸着されているからである。血管内皮細胞の表面にある ABO 血液型抗原がそれに対する抗体と反応しているので、移植臓器の微小血管では local DIC (intrarenal DIC) が発生して微小血栓が形成されている<sup>32)</sup>。

したがって血栓形成を予防する治療として、具体的には抗 DIC 療法、すなわち抗凝固療法が必要となる。比較的軽度の凝固異常の段階から抗凝固療法を開始することを勧める。抗凝固薬としてヘパリン、低分子ヘパリン、メシル酸ナファモスタットやメシル酸ガベキサートなどが使用されている。また、前述のように II 型の拒絶反応の発生時には速やかに抗凝固療法を実施する。

### 6) 感染症の予防

前に詳しく述べたが、移植後、免疫学的順応が完全に成立するまでに感染症、特に敗血症にかかると、ときにこれを契機に II 型の急性抗体関連型拒絶反応が発生することがあるので感染の予防は大切である。

### おわりに

以上、ABO 血液型不適合腎移植における拒絶反応について述べ、特に ABO 血液型関連抗原に由来する急性抗体関連型拒絶反応の分類に触れた。この拒絶反応を分類することにより ABO 血液型不適合臓器移植の治療戦略がよりたてやすくなった。

また、ABO 血液型不適合臓器移植において、免疫学的順応と急性抗体関連型拒絶反応の発生メカニズム、およびその拒絶反応の分類をやるに至って、ここに ABO 血液型不適合臓器移植の学問的体系の骨組みを確立することができた。

### 文 献

- 1) Takahashi K: Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation: Why do kidney grafts survive? *Transplant Proc*, 36(Suppl 2S); 193-196, 2004.
- 2) Takahashi K: Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation; Elsevier, Amsterdam, 2004.
- 3) Takahashi K: A new concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant*. 19(Suppl 14); 76-85, 2005.
- 4) 高橋公太: ABO 血液型不適合腎移植と Accommodation. *Urology View*, 3; 77-83, 2005.
- 5) 高橋公太: ABO 血液型不適合腎移植における免疫学的順応のメカニズム. *泌尿器外科*, 18; 287-293, 2005.
- 6) 高橋公太: ABO 血液型不適合臓器移植における免疫学的順応のメカニズムとその誘導. ABO 血液型不適合移植の新戦略—2005—; 高橋公太, 田中紘一編, 日本医学館, 東京, pp. 3-31, 2005.
- 7) 高橋公太: ABO 血液型不適合腎移植における免疫学的順応とそれに基づいた免疫抑制療法の新戦略. 免疫の進化; シクロスポリン学術国際シンポジウム編, 医薬ジャーナル社, 大阪, pp. 21-32, 2006.
- 8) 高橋公太: ABO 血液型不適合腎移植から学んだこと. 今日の移植, 19; 390-409, 2006.
- 9) Takahashi K: A case of rebound following pretransplant antibody removal, with subsequent graft loss due to humoral rejection. *ABO-incompatible kidney transplantation*; Elsevier Science, Amsterdam, pp. 116-119, 2001.
- 10) Takahashi K: If graft loss occurs. *Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation*; Elsevier, Amsterdam, pp. 177-181, 2004.
- 11) Takahashi K: A case of acute humoral rejection triggered by bacterial infection. *ABO-incompatible Kidney Transplantation*; Elsevier Science, Amsterdam, pp. 124-128, 2001.
- 12) 高橋公太, 田中紘一編: ABO 血液型不適合移植の新戦略—2001—; 日本医学館, 東京, 2001.
- 13) 高橋公太, 田中紘一編: ABO 血液型不適合移植の新戦略—2002—; 日本医学館, 東京, 2002.
- 14) 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.
- 15) Takahashi K, Saito K: Present status of ABO-incompatible kidney transplantation in Japan. *Xenotransplant*, 13; 118-112, 2006.
- 16) Saito K, Nakagawa Y, Takahashi K, et al.: Pinpoint targeted immunosuppression; Anti-CD 20/MMF desensitization with anti-CD 25 in successful ABO-incompatible kidney transplantation without splenectomy. *Xenotrans-*

表1 社会保険中京病院の夫婦間生体腎移植の実施基準

1. 結婚期間が十分に（10年以上が望ましい）長いこと
2. ドナーの自発的な申し出であることをドナー、レシピエント以外から確認できること
3. レシピエントがドナーの申し出を素直に受け入れていること
4. 家族にドナーに対し腎提供を強制する人物がいないこと
5. 家族全員の賛同を得ていること
6. 私（移植責任者）の直感として円満な夫婦であること
7. 移植のリスクが通常の生体腎移植と同等あるいはそれ以下であること
8. 移植の決定にあたって移植医以外の医師（精神科医など）による夫婦別々の診断を受け移植の実施に問題点が指摘されないこと

こともあり、かなり高い成功率が期待できた。

何回かの面談を繰り返し、最終的に、移植の事実を病院側から宣伝目的でマスコミや学会に報告しないことを患者およびドナーと約束し、腎移植を行った。移植後、レシピエントは23年間、良好な腎機能を維持したが突然発症した肺炎を契機とした多臓器不全のため60歳で死亡された。ドナーもすでに故人となっていることから今回この事実を明らかにした。移植は医学的には成功であったものの、妻である患者は生前語ることはなかったが、他の関係者からの情報によれば、移植後、夫婦関係に問題が生じたことが明らかとなった。

以後、免疫抑制薬の進歩に伴い、日本でも夫婦間移植が徐々に一般的になったが<sup>5)</sup>、当院は移植後に夫婦間に問題が発生することを予測することは困難であるとの立場で、この種の移植の実施を17年間行ってこなかった。

結局、1998年に夫婦間腎移植を再開した。当時は、臓器移植法の制定に伴いかえって献腎の提供も極端に減少しており、腎移植を希望する50歳以上の患者のドナーとして配偶者が現実的な対象とならざるをえない社会状況であった。そのような状況下で、夫婦間移植を再開する際に表1に示すような条件を私の判断にて決定した。

2003年10月発効の日本移植学会の「改訂倫理指針」では、生体腎移植に関して要約すると

- ① ドナーは親族（6親等以内の血族と3親等以内の姻族）に限定すること
- ② 親族に該当しない場合は、施設の倫理委員会の症例毎の承認を受け、実施に際しては移植学会の意見を求めること
- ③ 本人の自発的意思に基づいており報償を目的とするものではないこと

④ 提供意志がほかからの強制でないことを第三者が確認すること

⑤ ドナー、レシピエントに十分なインフォームド・コンセントを行うこと

⑥ 未成年者、精神障害者を対象としない

⑦ ドミノ移植に関する規定（詳細省略）

を条件としている<sup>6)</sup>。当時、私の決めた夫婦間移植の条件はこの指針の条件を満たしていることとなる。

初回例を含む計9例の移植例の背景とその成績は表2に示したとおりである。症例4は結婚期間が比較的短期間であったが、そのほかの条件を満たしており、熟慮のうえ最終的に移植を決定した。ドナーの精神医学的諸問題は、専門家の解析が必要であろう<sup>7)</sup>。

術後の統一的なアンケート調査は実施していないが、頻度の圧倒的に高い妻から夫への移植例では、外来で患者およびドナーの経過観察時に私から話をお聞きする限りでは、ドナーである妻は移植の結果が良く、夫婦仲がうまくいっていることに満足している。レシピエントである夫は、ドナーは健康に関しては口うるさいが、腎を提供したことを恩着せがましく言うことはなく、自分自身は移植前より多少はわがままを遠慮することはあるが、夫婦仲は概して良好であると語っている。

そのほかに義姉妹間の移植を1例経験した。移植学会の示した生体腎移植施行の条件である3親等以内の姻族に当てはまるが、その実施については十分な事情聴取の後、院内倫理委員会の審議を経て、血液型不適合もあったので、Basiliximabの発売を待って移植を行った。移植後の腎機能は良好で、ドナーとレシピエントの人間関係もうまくいっている。

夫婦間移植を再開後、結婚期間の短い外国人妻をドナー候補とした例、腎提供を前提とした可能性のある結婚予定者、明らかにレシピエントが妻に臓器提供を

表2 社会保険中京病院の夫婦間生体腎移植例における背景および成績

Case No.	ドナー→レシピエント	ドナー年齢	レシピエント年齢	結婚後年数	透析期間月数	ABO	HLA Mis Match AB/DR	免疫抑制方法	移植後期間(月数)	最終クレアチニン値(mg/dl)	予後	コメント
1	夫→妻	26	37	1	125	適合	1/1	TDD+AZ+ST	256	0.6	重症肺炎で死亡	
2	妻→夫	46	50	25	4	適合	2/2	FK+ST	96	1.12	生着中	
3	妻→夫	36	37	12	25	適合	2/2	BX+CY+MMF+ST	50	1.25	生着中	
4	妻→夫	34	41	3	6	適合	3/1	BX+CY+ST	45	1.57	生着中	
5	妻→夫	62	56	28	17	不適合	2/2	BX+CY+MMF+ST	42	1.23	生着中	
6	妻→夫	51	52	24	48	不適合	3/0	BX+FK+MMF+ST	33	1.05	生着中	
7	妻→夫	55	56	23	19	適合	3/2	BX+CY+MMF+ST	27	1.09	生着中	
8	夫→妻	60	58	25	63	不適合	3/2	CY+MMF+ST	13	0.73	生着中	2次移植
9	妻→夫	54	54	24	84	適合	2/2	BX+CY+MMF+ST	6	1.2	生着中	

TDD: thoracic drainage AZ: azathioprine ST: Steroid BX: basiliximab FK: tacrolimus CY: cyclosporine  
MMF: mycophenolate mofetil

おねだりしている例に対する移植をお断りした。

次に、2006年4月に行った友人間移植（レシピエント58歳男性，ドナー59歳男性）については，患者とドナーの承諾の範囲内で簡単に紹介する。

2004年5月に初診，30年来の同業の友人をドナーとする移植を，ドナー候補の申し出を契機に希望し来院された。若い頃は義兄弟のような関係であったとのことではあったが，前例のない事例であり，消極的な態度で対応し，当院では移植は困難であることをお話しした。お2人の希望により可能性のある他施設へ紹介した。しかし紹介先でも受け入れられず，6カ月後に再来院された。

問診ではレシピエントの親族に生体腎移植のドナーとなりうる人はいなかった。ドナーの腎提供への意志はその時点でも非常に強かった。ドナーは家族と疎遠で，手術の保証人も仕事関係の元上司しかいない状況であった。私の収集できる範囲内の客観的事実より，ドナーとレシピエント間に金銭等の取引がないことは明白であった。過去，友人間の移植は，移植学会倫理委員会では兄弟同様の環境で育っているなど心情的には家族同然という特殊な事例で移植実施の承認を得たことを知ってはいたが<sup>8)</sup>，この事例は非常に親しくとも兄弟同様の扱いを受ける関係ではなかった。

2人の強い意志を受ける形で，当方も逃げることなく，時間がかかっても正規の手続きを一つずつ踏んで移植の可能性を探ることを約束した。その後，夫婦間移植の手続と同様に，精神科医の診断を行い，2人の間での移植を行うことが取引ではなく，友情の発露であることを説明できる人にわざわざ遠方から来て頂き

証言を頂いた。これらの資料をもとに院内倫理委員会での審査で承認を得，わかる範囲のすべての事実を記載した上で，日本移植学会倫理委員会へ移植の可否について審議を依頼し，実際に東京まで出かけて委員会で説明を行った。

移植学会倫理委員会からは，いくつかの項目を明確にすべく，一度差し戻しを受けた。指摘のあった項目のうち，死体腎移植の可能性については，未登録であったので，指示に従い登録を行った。しかし，その時点での予測待機年数は10年以上であり非常にチャンスの少ないことが確認された。レシピエントには自分より年上の4名の姉がいたが，すべて医学的にドナー候補となりえないことを各人の主治医に診断書を提出していただいた。ドナーの保証人が親族に見つからないため，元仕事関係の上司には手術の保証人となっていただいた。

5年以上経過していたが，レシピエントには大腸癌の病歴があり，再度，再発のないことを確認すべく検査を行った。ドナーとレシピエントの精神科での心理テストの結果についての質問にも精神科医よりの返答を追加した。移植術およびドナー腎摘の同意書も倫理委員会の指摘に沿って，起こりうる合併症についてさらに詳細に記したものに変更した。

以上の準備を行った後，院内の倫理委員会で再審査を受け，移植学会倫理委員会に再審査を依頼した。最初の審議より約8カ月の審査期間を経て，学会の倫理指針に沿った手続のなされていることを確認していただいた。その2カ月後，最終的に自院の責任において腎移植を施行した。ドナーに手術に伴う合併症の発症

はなく、患者も手術より6カ月経過した現在、インスリンは必要であるが血清クレアチニン値1.2 mg/dl 前後の良好な腎機能を獲得し、通院中である。ドナーとレシピエントの人間の関係も良好に保たれている。

## 2 非血縁者間腎移植に関する考察

アメリカではまだHLA重視の観念が残っていた1995年、夫婦間移植が死体腎移植の成績より良好であることが統計調査より公表された<sup>9)</sup>。アメリカでも献腎移植ドナーは不足してきており、このような状況下で、生体腎移植における夫婦間移植が広く受け入れられるようになった<sup>10)</sup>。また、かなり特殊な形ではあるが、まったくのボランティアが、献血のように知らない患者のために腎を提供する場合は少ないが行われていることも知られている<sup>11)</sup>。献腎移植の少なかったヨーロッパでもアメリカと同様の事情で、2004年EDTA統計によると、非血縁生体腎移植の全腎移植に対する比率がスウェーデンで14%、ノルウェーで11%、デンマークで5%、イギリスおよびオーストラリアで3%、と少しずつ増加している<sup>12)</sup>。

しかし、イギリスでは過去に経済的に貧しい国から来た人々に臓器を提供させる事件があったため、非血縁移植を許可制にした経緯がある。この法律のためイギリスでは、夫婦間移植の実施が困難となっており、ほかのヨーロッパ諸国より生体腎移植の頻度が低く、患者の権利を守るため法律の改正が叫ばれている<sup>13)</sup>。

以上のように、ドナー不足の昨今、欧米諸国では夫婦間移植など臓器売買に関係のない非血縁間移植については、これを問題視する報告はほとんど見あたらない。

日本でも、非血縁移植でも夫婦間移植については、すでに、日本移植学会の倫理指針を満たすことを条件に公認されており<sup>6)</sup>、ドナーとレシピエントが最も近い関係にあるが故での注意しなければならない心理的な問題はあるが、これは親子間、兄弟間でも生じうる問題である。生体腎移植が個々のケース毎に、ドナーとレシピエントの術前検査時には、それぞれの心理状態にも十分配慮して行わなければならないという基本的姿勢を保って行われれば、問題はないものとする。

しかし、今回、提示した友人間移植については、移植学会の倫理規定を見るまでもなく、制限無しで実施すべきものではないと考えている。ドナーへの金銭支

払や周囲からの強制の問題など、ドナー決定に関して注意しなければならない問題の発生余地は通常の肉親間や夫婦間より多いことが予想される。移植医が、その特殊な利害関係の中に踏み込んでしまう恐れもある。このようなケースの移植にあたっては、いくら精神科医などに診察を依頼し院内の倫理委員会に相談しても、実施するか否かの最後の決定責任は移植医とそれを認めた施設にある。しかし、より慎重な検討を要する場合もあろう。このような事例で日本移植学会の倫理委員会に審査を依頼できるシステムがあるのは移植医にとって頼もしいと言えるし、少しでも疑問を感じたら審査を依頼すべきと考える。

非血縁移植が医学的には比較的 safely に行えるようになった結果として、アジア諸国の中には臓器売買が大きな問題となっている国々がある<sup>14)</sup>。日本人の海外渡航移植については、現在日本移植学会が調査中ではあるが、もし人権保護の観点から問題のある、経済的に貧しい国で日本人がその財力に厭かして臓器を獲得しているとしたら、日本人として恥ずべきことである。さらに、最近中国では、処刑後の摘出臓器が問題となっている。日本移植学会は売買された臓器の移植を禁じ、それを斡旋するものに患者を紹介することを禁じている<sup>6)</sup>。私はそのような患者の帰国後の診療は日本移植学会のすべての会員が拒否すべきと考える。諸外国の事情に私たちが直接関与することはできないが、何かできるとしたら、臓器を金で買った患者の帰国後の診療を一切行わないことを公表し、臓器を買うような日本人の患者を国外に出さないことであろう。

臓器摘出に関して、国内では国際的な基準から大きく外れた厳しい基準を作っておきながら外国での移植には目をつむる二重基準では、わが国の国際的な信頼を損なうことになる。そのため臓器移植法を国際的な基準を参考に改訂し、臓器摘出機会を増加させることは急務である。

一方、日本国内における親族以外の非血縁生体腎移植は、法律も含んだシステムの問題から発生している死後の臓器提供不足の状況をわずかながら改善する手段である。その実施に際しては、倫理指針に則った個々の事例の慎重な検討が必要であるが、関係者の負担を軽減するために、良くある状況を想定して十分な検討を行った上で、ある程度の詳細な実施基準が作成されることを望む。その代わり、学会への1例ずつ全例の

- plant 13; 111-117, 2006.
- 17) Takahashi K: A new immunosuppressive therapy in ABO-incompatible kidney transplantation based on a new concept of accommodation. ABO-incompatible Organ Transplantation from Japan; Takahashi K(ed.), Elsevier, Amsterdam, pp. 73-87, 2006.
  - 18) Morris, PJ, Monaco AP: Accommodation in ABO-incompatible Kidney Transplantation. Transplantation, 81; 1069, 2006.
  - 19) Takahashi K: Blood Group antigens and their antibodies. ABO-incompatible kidney transplantation; Elsevier Science, Amsterdam, pp. 13-19, 2001.
  - 20) Takahashi K: Immunosuppressive therapy. Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation; Elsevier, Amsterdam, pp. 67-68, 2004.
  - 21) Takahashi K: New strategy for immunosuppression Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation; Elsevier, Amsterdam, pp. 87-99, 2004.
  - 22) Takahashi K: Immunosuppressive therapy. Accommodation in ABO-incompatible Kidney Transplantation; Elsevier, Amsterdam, pp. 53-66, 2004.
  - 23) Nishi S, Hasegawa S, Takahashi K, et al.: The safety measures for double filtration plasma apheresis (DFPP) before ABO incompatible kidney transplantation. ABO-incompatible Organ Transplantation from Japan; Takahashi K(ed.), Elsevier, Amsterdam, 2006 (in press).
  - 24) Rydler L, Bengtsson A, Nilsson K, et al.: In vitro assessment of a new ABO immunosorbent with synthetic carbohydrates attached to sepharose. Transplant Int, 17; 666-672, 2005.
  - 25) Tyden G, Kumlien G, Fehrman I: Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. Transplantation, 76; 730-743, 2003.
  - 26) Tyden G, Kumlien G, Genberg H, et al.: ABO incompatible kidney transplantation without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. Am J Transplant, 5; 145-148, 2005.
  - 27) Tyden G, Kumlien G, Genberg H, et al.: The Stockholm experience with ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy. Xenotransplant, 13; 105-107, 2006.
  - 28) Donauer J, Wilpert J, Geyer M, et al.: ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a single center experience. Xenotransplant, 13; 108-110, 2006.
  - 29) Norden G, Briggs D, Rydberg L, et al.: ABO-incompatible live donor renal transplantation using blood group A/B carbohydrate antigen immunoadsorption and anti-CD 20 antibody treatment. Xenotransplant, 13; 148-153, 2006.
  - 30) Takahashi K: Timing of the start of immunosuppressive therapy (duration of desensitization therapy). Accommodation in ABO-incompatible Kidney Transplantation; Elsevier, Amsterdam, pp. 94-95, 2004.
  - 31) Takahashi K: Effects and complications of splenectomy. Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation; Elsevier, Amsterdam, pp. 81-83, 2004.
  - 32) Takahashi K: A review of humoral rejection in ABO-incompatible kidney transplantation with local (intrarenal) DIC as the underlying condition. Acta Med Biol, 45; 95-102, 1997.