

## 第 16 回日本組織適合性学会近畿地方会 抄録集

会 期：2018 年 3 月 3 日（土）

会 場：大阪府赤十字血液センター 7 階会議室

大阪市城東区森之宮 2 丁目 4 番 43 号

TEL 06-6962-7001

世話人：安井 昌博

〒 594-1101 大阪府和泉市室堂町 840

大阪母子医療センター 血液・腫瘍科，輸血・細胞管理室

TEL 0725-56-1220

共 催：財団法人 大阪腎臓バンク

**【参加費】**

1. 正会員：2,000 円
2. 学 生：1,000 円
3. 世話人：3,000 円

**【会議等】**

1. 総 会：3月3日（土）13:00～13:10
2. 世話人会：3月3日（土）12:00～13:00
3. 意見交換会：3月3日（土）17:20～

**【会場地図】**

大阪府赤十字血液センター 7階会議室  
大阪市城東区森之宮2丁目4番43号  
TEL 06-6962-7001



**施設の詳しい地図**



JR 環状線・地下鉄中央線・地下鉄長堀鶴見緑地線，森ノ宮駅下車東へ 350 m

## プログラム

8 時 30 分～ 10 時 00 分 HLA 基礎講習会（事前登録者対象）

10 時 25 分～ 10 時 30 分

### 開会の挨拶

10 時 30 分～ 11 時 00 分

### オープニングセミナー

座長：谷 慶彦

（大阪府赤十字血液センター）

第 17 回国際 HLA ワークショップ，第 43 回アメリカ組織適合性学会レポート

小島裕人（HLA 研究所）

11 時 00 分～ 12 時 00 分

### 一般演題（1）

座長：荒木延夫

（兵庫県赤十字血液センター）

1) 腎移植後のドナー特異的 HLA 抗体と抗体関連型拒絶反応についての検討

○ 葛原宏一<sup>1)</sup>，高山智美<sup>2)</sup>，奥田洋平<sup>1)</sup>，伊藤拓也<sup>1)</sup>，竹澤健太郎<sup>1)</sup>，川村憲彦<sup>1)</sup>，谷川 剛<sup>1)</sup>，高尾徹也<sup>1)</sup>，山口誓司<sup>1)</sup>

大阪急性期・総合医療センター 泌尿器科<sup>1)</sup>

大阪急性期・総合医療センター 移植支援検査センター<sup>2)</sup>

2) C3d 補体結合性 de novo HLA class II ドナー特異的抗体（dnDSA）の epitope 解析

○ 橋本光男，木下朋子，藤田友梨，深江彰太，谷口 歩，山中和明，中川勝弘，岸川英史，西村憲二

兵庫県立西宮病院 腎疾患総合医療センター

3) 乳幼児肝臓移植における HLA 抗体陽性症例の検討

○ 万木紀美子<sup>1)</sup>，吉澤 淳<sup>2)</sup>，菱田理恵<sup>1)</sup>，三浦康生<sup>1)</sup>，平位秀世<sup>1)</sup>，上本伸二<sup>2)</sup>，前川 平<sup>1)</sup>

京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部<sup>1)</sup>

京都大学医学部附属病院 肝胆膵移植外科<sup>2)</sup>

4) 脳死肺移植術後 denovoDSA と HLAeplet ミスマッチの検討

○ 合地史明<sup>1)</sup>，陳 豊史<sup>1)</sup>，上田聡司<sup>1)</sup>，栢分秀直<sup>1)</sup>，徳野純子<sup>1)</sup>，岡部 亮<sup>1)</sup>，山岸弘哉<sup>1)</sup>，高萩亮宏<sup>1)</sup>，齋藤正男<sup>1)</sup>，大角明宏<sup>1)</sup>，中島大輔<sup>1)</sup>，濱路政嗣<sup>1)</sup>，本山秀樹<sup>1)</sup>，伊達洋至<sup>1)</sup>，万木紀美子<sup>2)</sup>

京都大学 呼吸器外科<sup>1)</sup>，輸血細胞治療部<sup>2)</sup>

12 時 00 分～ 13 時 00 分

### 昼食・世話人会

13 時 00 分～13 時 10 分

## 総 会

13 時 10 分～14 時 10 分

### 一般演題 (2)

座長：田中秀則

(公益財団法人 HLA 研究所)

5) 当検査室で行った日本人以外の HLA タイピングについての検討

○三好由真<sup>1)</sup>, 高山智美<sup>1)</sup>, 仲 裕美<sup>1)</sup>, 小林 茜<sup>1)</sup>, 蔦原宏一<sup>2)</sup>, 岩田和友子<sup>1)</sup>

大阪急性期・総合医療センター移植支援検査センター<sup>1)</sup>

大阪急性期・総合医療センター泌尿器科<sup>2)</sup>

6) 次世代シーケンサー (NGS) による HLA タイピングで確認された新規アレルについて

○田中秀則, 宮崎有紀, 小島裕人, 北嶋友人, 西川美年子, 佐治博夫

公益財団法人 HLA 研究所

7) SSOP 法 HLA タイピング検査において, 肝臓移植後にドナーの HLA が検出された一症例

○万木紀美子<sup>1)</sup>, 吉澤 淳<sup>2)</sup>, 菱田理恵<sup>1)</sup>, 三浦康生<sup>1)</sup>, 平位秀世<sup>1)</sup>, 上本伸二<sup>2)</sup>, 前川 平<sup>1)</sup>,

京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部<sup>1)</sup>

京都大学医学部附属病院 肝胆膵移植外科<sup>2)</sup>

8) 脳死片肺移植後の GVHD

○野口未紗<sup>1)</sup>, 本山秀樹<sup>1)</sup>, 進藤岳郎<sup>2)</sup>, 宮原 聡<sup>1)</sup>, 中ノ坊亮<sup>1)</sup>, 尾田博美<sup>1)</sup>, 中島大輔<sup>1)</sup>, 濱路正嗣<sup>1)</sup>, 青山晃博<sup>1)</sup>, 陳 豊史<sup>1)</sup>, 伊達洋至<sup>1)</sup>

京都大学医学部附属病院 呼吸器外科<sup>1)</sup>, 血液内科<sup>2)</sup>

14 時 10 分～15 時 40 分

### シンポジウム (1)

「HLA 不一致移植 (ハプロ移植) について」

座長：安井昌博 (大阪母子医療センター 血液・腫瘍科)

芦田隆司 (近畿大学医学部血液・膠原病内科)

1) 小児の血液・腫瘍性疾患における HLA 不一致移植

坂田尚己

(近畿大学医学部 小児科)

2) 小児固形腫瘍に対する HLA 不一致移植 (ハプロ移植) : HLA 一致移植との比較から

橋井佳子

(大阪大学大学院医学系研究科 小児科)

3) 非血縁者間骨髄移植における HLA 不適合の影響とその克服

諫田淳也

(京都大学医学部附属病院 血液内科)

15 時 40 分～15 時 50 分

## 休 憩

15 時 50 分～17 時 20 分

### シンポジウム (2)

「臓器移植におけるクロスマッチ検査の進歩」

座長：高原史郎（大阪大学医学系研究科・先端移植基盤医療学寄附講座）

吉澤 淳（京都大学 肝胆膵・移植外科）

- 1) 腎移植におけるクロスマッチ検査の最新知見  
—膜型抗体の段階での検知法と治療への応用—  
今村亮一  
（大阪大学泌尿器科）
- 2) 肝移植における抗ドナー HLA 抗体の最新の知見  
吉澤 淳  
（京都大学 肝胆膵・移植外科）
- 3) 肺移植におけるクロスマッチ検査の現状と今後の課題  
陳 豊史  
（京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科）

17 時 20 分～

### 意見交換会

講演時間のご案内

一般演題：質疑応答含め 15 分      シンポジウム：質疑応答含め 30 分

(10:30 ~ 11:00)

---

**オープニングセミナー**

座長：谷 慶彦  
(大阪府赤十字血液センター)

第 17 回国際 HLA ワークショップ，第 43 回アメリカ組織適合性学会レポート  
小島裕人 (HLA 研究所)

## 第 17 回国際 HLA ワークショップ, 第 43 回アメリカ組織適合性学会レポート

小島裕人

公益財団法人 HLA 研究所

2017 年 9 月にカリフォルニア州・サンフランシスコで開催された第 17 回国際 HLA ワークショップ (IHIW, International HLA and Immunogenetics Workshop) および、第 43 回アメリカ組織適合性学会 (ASHI, American Society for Histocompatibility and Immunogenetics) に参加したので、その概要を報告する。

### 1. はじめに

両会ともに、初日のセッションで報じられたことは、2017 年 7 月に逝去された Jon van Rood 先生の訃報であった。Jon van Rood 先生は、Rose Payne 先生らと共に輸血患者や妊婦の血清中に白血球凝集素が存在することを見出し、HLA 抗原に対する研究を推進させたことに加え、NIMA (Non Inherited Maternal Antigen) の移植は寛容になりやすいといった仮説を提唱し、現在のハプロ半合致移植での基礎となる考えを構築した功績が大きい。

### 2. NGS (Next Generation Sequencing)

IHIW で、29 施設に 24 種類の DNA を配布して NGS で検査した比較結果の報告が以下の表のとおりであった。

クラス I で 1~2% 程度、クラス II は 2~5% 程度の不一致率がみられ、不一致の理由としては、PCR の方法やシーケンス精度の違いが挙げられていた。

また、技術的観点以外では、各施設で使用した NGS のキットや機器が異なることから、結果ファイルが XML や HTML 形式で混在し、データ収集を困難にしていることが挙げられていた。この点を改善するためのひとつに、表記法の変更がすすめられている。

### 3. HLA 表記法

NGS の進歩に伴い、これまでに検査されていなかった遺伝子領域の多型が急速に発見されており、これまでの命名法では表現が困難になってきている。例えば、A\*24:02:01:01 と A\*24:02:01:02L のような、表記法ではどの遺伝子領域に違いがあるか、判断することができない。

そこで、どの領域に違いがあるかを明確に表記する方法として、A\*01:01:01:01 の場合、HLA-Aw1-1 と表記し、ハイフン (-) でつながれた数字で、HLA の 5' UTR, exon1, intron1 … と各遺伝子領域の多型を表記することが提案された。ただし、この表記法は、現状では実用的でないため、命名委員会からは、5~7 年後を目途に現在の表記方法と今回提案された表記の 2 種類を併用していくことを実現したいとの見解があった。

### 4. HLA 抗体

IHIW では各国のデータを集めて、移植医療におけるカットオフラインを決定するプロジェクトがあったが、参加施設によって抗体の陽性/陰性を解釈する方法が異なり、結論は次回へと持越しになった。具体的には、ブラジル: eplet の違い、Leiden 大学: アミノ酸の違い、スタンフォード: triplet の違い、ケンブリッジ大学: 抗原-抗体の静電力の違い、ユトレヒト大学: PIRCHE II (CD4+T 細胞を活性化能力の分類) の違いによって解析していた。

ASHI では American Society of Transplantation (AST) との共同で、STAR (Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk) と呼称されるワーキンググループが結成

	A	B	C	DRB1	DRB3	DRB4	DRB5	DQA1	DQB1	DPA1	DPB1
一致率	99.3%	98.2%	99.2%	96.8%	97.6%	95.6%	96.7%	99.4%	97.6%	98.4%	96.8%
不一致率	0.7%	1.8%	0.8%	3.2%	2.4%	5.4%	3.3%	0.6%	2.4%	1.6%	3.2%

され、移植において検出された抗体の解釈を決定していく動きがある。臓器ごとに抗体に対する考え方が異なっていた。

#### 5. 造血幹細胞移植と HLA

IHIW では、1996 年より開始されている移植と HLA のマッチングについての解析経過が報告された。これまでに 19 か国、46,216 ペアの HLA および移植成績が登録され、30,212 ペアの解析が実施された。

マッチ度の比較では、ミスマッチの数が増えるほど不

利に働く傾向があった。

また、移植全体を 1 ミスマッチの座位別でみると、クラス I をミスマッチさせた場合より、クラス II、特に DQB1 座をミスマッチさせるほうが、移植成績は若干良好であった。

今後の方向性として、国際的には症例数の増加しているハプロ半合致移植における解析を実施予定であり、プレリミナリーなデータとして、シアトルのデータでは C 座ミスマッチでは GVHD を低下させる傾向があることが報告された。



(11:00 ~ 12:00)

---

**一般演題 (1)**

座長：荒木延夫  
(兵庫県赤十字血液センター)

**演題番号 1 ~ 4**

## 1) 腎移植後のドナー特異的 HLA 抗体と抗体関連型拒絶反応についての検討

○ 葛原宏一<sup>1)</sup>, 高山智美<sup>2)</sup>, 奥田洋平<sup>1)</sup>, 伊藤拓也<sup>1)</sup>, 竹澤健太郎<sup>1)</sup>, 川村憲彦<sup>1)</sup>, 谷川 剛<sup>1)</sup>, 高尾徹也<sup>1)</sup>, 山口誓司<sup>1)</sup>

大阪急性期・総合医療センター 泌尿器科<sup>1)</sup>, 大阪急性期・総合医療センター 移植支援検査センター<sup>2)</sup>

目的：移植腎の長期生着において抗体関連型拒絶反応 (Antibody mediated rejection : AMR) への対策は重要な課題である。ドナー特異的 HLA 抗体 (donor specific HLA antibody: DSA) が AMR を引き起こす重要な因子であることは報告されている。当科では 2014 年より術後に HLA 抗体検査を行い de novo DSA (dnDSA) の検出および AMR の早期診断を行ってきたので、その結果について検討する。

対象と方法：当科で腎移植を施行した患者のうち、2014 年 1 月以降当科通院中の HLA identical および既存抗体陽性例を除く 120 例を対象とした。移植後 1, 3, 5 年にスクリーニングで、また血清 Cr 上昇あるいは尿蛋白の増加時に HLA 抗体検査を行った。dnDSA が検出された症例に関しては移植腎生検を行い、AMR の有無について確認した。

結果：101 名 (84.2%) で HLA 抗体検査が行われた。16/101 (15.8%) に dnDSA の発生を認めた。dnDSA の発生率は 1 年 2.6%, 3 年で 8.0%, 5 年で 14.2% であった。dnDSA 陽性症例の血清 Cr は 1.47 (0.93–2.74) mg/dl, 尿蛋白 395 (62–2998) mg/gCr であり、class I 3 例, class II (DR/DQ) 3/10 例であった。13 例で移植腎生検が行われ、6 例 (46.2%) で chronic active AMR (CAAMR) と診断された。CAAMR と診断後、免疫抑制療法の強化など治療介入を行い、廃絶した症例は 1 例のみであった。

結論：当科通院中の腎移植患者における dn DSA の発生率は 15.8% であり、短期間の観察ではあるが AMR と診断された症例においても腎機能は良好に経過している。今後は長期的な腎予後についても検討する必要があると考えられた。

## 2) C3d 補体結合性 de novo HLA class II ドナー特異的抗体 (dnDSA) の epitope 解析

○橋本光男, 木下朋子, 藤田友梨, 深江彰太, 谷口 歩, 山中和明, 中川勝弘, 岸川英史, 西村憲二

兵庫県立西宮病院 腎疾患総合医療センター

**【背景】**近年, 腎移植生着率は新しい免疫抑制剤と抗体検査が開発導入されたことにより飛躍的に向上しているが, 移植後に陽性化する HLA class II dnDSA 症例の 10 年生着率は陰性症例に比べて約 40% 低下するといわれている。Luminex single antigen beads (SAB) は高感度で抗体の特異性を同定することができる DSA 検出系であるが, DSA 陽性レシピエントが全て拒絶反応を発症するとは限らず, また移植後に DSA が陽性化するまでに平均 5 年の長期間を要するといわれている。

我々は AMR 発症に関連する DSA の抗原性と免疫原性について, epitope の抗体結合様式を Continuous epitope (連続性), Discontinuous epitope (非連続性) に分けて検討し, 今までに得られた知見を合わせて報告する。

**【対象と方法】**2000 年 2 月から 2017 年 3 月までに当施設で施行した術前 HLA class II DSA 陰性 115 例のうち術後陽性化した 26 例を対象とし, AMR 陽性例 (N=14) と陰性例 (N=12) で比較検討した。HLA 抗体, 補体結合能は Luminex SAB (Immucore) を用いた。抗体特異性は HLA Epitope Registry, 拒絶反応は腎生検の病理診断に従った。

**【結果】**dnDSA 陽性 26 例の内訳は, DR 陽性 10 例, DQ 陽性 6 例, DR+DQ 陽性 10 例で, 今までに得た知見を合わせて報告する。

(1) AMR 陽性 14 症例で検出された DSA は全例 C3d 結合性 DSA を含み, 陰性症例は全例 C3d 非結合性 DSA であった。

(2) DSA の抗体量と C3d 結合量の相関は  $R^2=0.588$  であったが, epitope を連続性と非連続性 epitope で検討すると, それぞれ  $R^2=0.546$ ,  $R^2=0.808$  となり, 非連続性 epitope に対する DSA は抗体量と C3d 結合量は高い相関を示した。

(3) HLA-DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1/B1 特異的 DSA の抗体量と C3d 結合量の関連性をそれぞれの連続性, 非連続性 epitope で検討すると, HLA-DQA1/B1 非連続性 epitope に対する DSA のみが抗体量, C3d 結合量の両方で連続性 epitope に比べて有意に高い結合量を認めた ( $P=0.0390$ ,  $P=0.0005$ )。

(4) 連続性, 非連続性 epitope と AMR 発症の関連性は HLA-DQA1/B1 DSA で No AMR 症例の 4 種類の DSA は全て連続性 epitope であるのに対し, AMR 症例 16 種類の DSA のうち 14 種は非連続性 epitope で有意差を認めた ( $P=0.0093$ )。

**【考察】**HLA-class II dnDSA の HLA-DQA1/B1 非連続性 epitope に対する DSA は抗原性, 補体結合性の強い AMR に関連する抗体であることが強く示唆された。

### 3) 乳幼児肝臓移植における HLA 抗体陽性症例の検討

○万木紀美子<sup>1)</sup>, 吉澤 淳<sup>2)</sup>, 菱田理恵<sup>1)</sup>, 三浦康生<sup>1)</sup>, 平位秀世<sup>1)</sup>, 上本伸二<sup>2)</sup>, 前川 平<sup>1)</sup>

京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部<sup>1)</sup>, 京都大学医学部附属病院 肝胆膵移植外科<sup>2)</sup>

【はじめに】当院では肝・肺・腎の臓器移植の全症例を対象に、HLA タイピング、HLA 抗体検査およびリンパ球クロスマッチを実施している。HLA 抗体産生は妊娠・出産により高率に誘導される。当院での臓器移植例においても HLA 抗体陽性率が成人女性では 32.1% (34/106 例) と小児や男性患者 7.2% (16/222 例) に比べて高い。しかし、頻度は低いものの、輸血歴のない乳幼児患者においても HLA 抗体陽性症例が認められ、これらは、母親の HLA に対する抗体と考えられた (2015 年総会にて発表)。今回、DSA 陽性で肝臓移植が実施された乳幼児症例について、移植前後の HLA 抗体 (IgG 型) の推移を検討したので報告する。

【方法】2009 年 1 月～2017 年 5 月に実施された生体肝臓移植のうち、2 歳未満の症例で DSA 陽性であった 3 症例について検討した。

【結果】2 歳未満の DSA 陽性症例は 3 症例 / 85 例 (3.5%) であった。

症例①, 生後 9 カ月の女児。ドナーは母親。血液型は B to A。抗 B は IgM 2 倍, IgG 1 倍以下。DSA は抗 HLA-A24 (MFI=3,996), B44 (MFI=7,523), DR8 (MFI=16,274), DQ6 (MFI=22,737)。術前に Rituximab を投与し移植を行った。移植後 4 日に肝生検で抗体関連拒絶反応の所見があり、大量 IVIG とステロイドパルス療法で治療し軽快した。抗 B はピーク値が IgM 16 倍, IgG 1 倍以下と

経過を通して低値であった。HLA 抗体は、移植後 3 日に一旦陰性化した。11 日には再び術前と同レベルの HLA 抗体を検出した。1 カ月後には Class I 抗体が消失して 6 カ月後には HLA 抗体自体も陰性化した。その後は抗 HLA-DQ6 のみ検出や消失を繰り返している。

症例②, 10 カ月の女児。ドナーは父親。DSA は抗 HLA-DR4 (MFI=11,745) で母親は父親と同じ HLA-DR4 陽性であった。移植後 3 日に急激な肝酵素上昇、肝生検では広範な肝細胞の脱落壊死像あり。治療として交換輸血、大量 IVIG を行った。HLA 抗体は移植後 3 日に一旦消失したが、38 日には術前と同レベルの抗 HLA-DR4 (MFI=11,425) に加え HLA-A11 (MFI=2,528), B54 (MFI=3,608) を検出した。3 カ月後には DSA 陰性化し、6 カ月後には HLA 抗体も陰性化した。

症例③, 1 歳 10 カ月女児。ドナーは父方祖母。DSA は抗 HLA-DR8 (MFI=3,014), DQ6 (MFI=1,829) であった (母親の HLA は検討予定)。移植後 7 日に全ての DSA の上昇を認め、その後新規 DSA として DQ4 (MFI=1,440) を検出した。移植後 50 日に DSA は一旦陰性化した。その後 DQ6 (MFI=17,896), DQ4 (MFI=20,050) と高値が持続している。

【考察】乳幼児においても術前に DSA を検出し抗体関連拒絶反応が認められる症例があり、既存抗体の検索および対策が重要であると思われた。

### 4) 脳死肺移植術後 denovoDSA と HLAeplet ミスマッチの検討

○合地史明<sup>1)</sup>, 陳 豊史<sup>1)</sup>, 上田聡司<sup>1)</sup>, 栢分秀直<sup>1)</sup>, 徳野純子<sup>1)</sup>, 岡部 亮<sup>1)</sup>, 山岸弘哉<sup>1)</sup>, 高萩亮宏<sup>1)</sup>, 齋藤正男<sup>1)</sup>, 大角明宏<sup>1)</sup>, 中島大輔<sup>1)</sup>, 濱路政嗣<sup>1)</sup>, 本山秀樹<sup>1)</sup>, 伊達洋至<sup>1)</sup>, 万木紀美子<sup>2)</sup>

京都大学 呼吸器外科<sup>1)</sup>, 輸血細胞治療部<sup>2)</sup>

【はじめに】近年, 他の固形臓器同様に肺移植領域でも抗体関連拒絶 (AMR) の認識が広がりドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) が予後不良因子として注目を集めている。組織適合性の評価として, 遺伝子座の HLA の 3 次元構造から抗ドナー抗体が結合する部位である eplet の同定が可能となり, DSA および AMR との関連性が注目されているが, 本邦よりの報告は乏しい。脳死肺移植術後 denovoDSA と HLAeplet ミスマッチの検討を行ったので報告する。

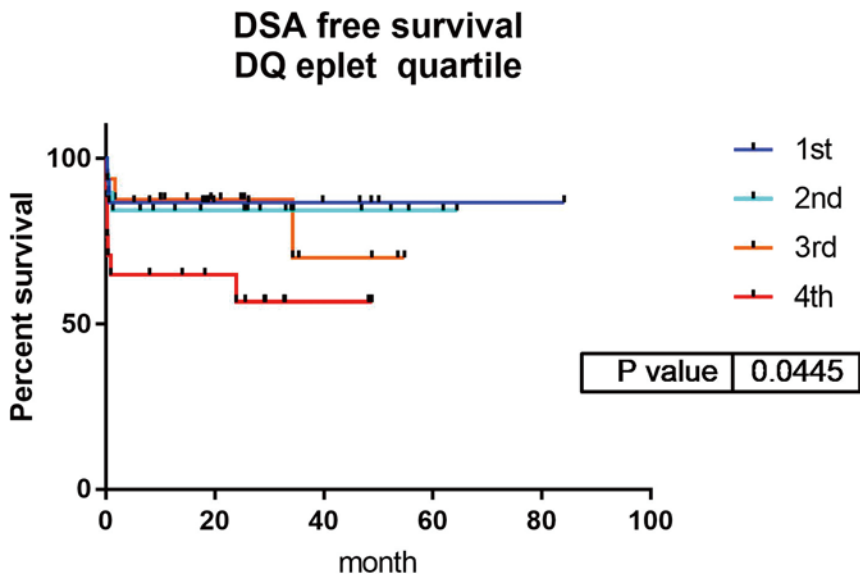
【方法】京都大学医学部附属病院で脳死肺移植を施行した症例のうち, 術前後の抗 HLA 抗体の測定がなされ, ドナーおよびレシピエントの HLA-A, B, DR, DQ の 8locus が判明している症例 67 例 (移植時平均年齢 44.6 歳, 男性 41 例) (再移植症例, 術前 DSA 陽性例を除く) について, denovoDSA とミスマッチ (MM) eplet 数との関連を eplet 解析ソフトである HLA Matchmaker を用い

て比較した。

【結果】denovo DSA は 15 例で認め, うち 4 例で CLAD を認めた。

DSA 陽性群と陰性群の比較では, 両群間で ABDR の 6locus の MM HLA 数 (DSA 陽性群 4.40 vs 陰性群 4.14,  $p=0.46$ ), ABDR MM eplet 数 (29.13 vs 24.65,  $p=0.15$ ) 共に有意差を認めなかった。DQ においては MM HLA 数 (1.40 vs 0.98,  $p=0.045$ ) で有意差を認め, MM eplet 数 (12.20 vs 8.93,  $p=0.075$ ) でも DSA 陽性群に多い傾向を認めた。DQ EpletMM 数で 4 分位にした 48 ヶ月 DSA 陰性生存率は 86.7% : 84.2% : 70.0% : 56.6% であった。(logrank,  $p=0.0445$ )

【結語】脳死肺移植術後 denovo DSA と HLAeplet ミスマッチの検討を行った。DQ locus のミスマッチが denovoDSA の出現に関連する可能性がある。



(12:00 ~ 13:00)

---

昼食・世話人会

(13:30 ~ 13:40)

---

総会

(13:10 ~ 14:10)

---

**一般演題 (2)**

座長：田中秀則  
(公益財団法人 HLA 研究所)

**演題番号 5 ~ 8**

## 5) 当検査室で行った日本人以外の HLA タイピングについての検討

○三好由真<sup>1)</sup>, 高山智美<sup>1)</sup>, 仲 裕美<sup>1)</sup>, 小林 茜<sup>1)</sup>, 蔦原宏一<sup>2)</sup>, 岩田和友子<sup>1)</sup>

大阪急性期・総合医療センター移植支援検査センター<sup>1)</sup>, 大阪急性期・総合医療センター泌尿器科<sup>2)</sup>

### 【目的】

当検査室では日本人以外の検査数は増加傾向にある。今回、当検査室での日本人以外の HLA タイピング結果を集計するとともに、その型が抗体スクリーニング検査及び抗体特異性同定検査のパネルに含まれているかどうか解析を行ったので報告する。

### 【方法】

2011 年 1 月から 2017 年 12 月まで当検査室で実施した日本人以外のタイピング 61 症例を解析対象とした。HLA タイピングは WAKFlow<sup>®</sup> と MicroSSP<sup>®</sup> を用いて HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 について実施し、「HLA タイピング結果のアレル表記と結果報告の原則 (2017 年度版)」に従って判定した。抗体スクリーニング検査は FlowPRA Screening<sup>®</sup>, 抗体特異性同定検査は LABScreen Single Antigen<sup>®</sup> を用い、判定された型と各検査試薬のパネルの型を比較した。

### 【結果】

判定された DNA 型 (推定アレル) 576 件のうち、「HLA

推定アレル一覧表」で頻度が 0.01% 以下であったのは 30 件 (5.2%) であった。当検査室でこれまで判定したことがなかった HLA 型は A34, A68, A74, B18, B41, B53, B63, B77 で、B77 は FlowPRA Screening<sup>®</sup> のパネルに含まれていなかった。また DNA 型の A\*24:07, A\*24:10, B\*07:05, B\*15:25, B\*15:35, B\*35:05, C\*12:05, DRB1\*14:07, DRB1\*15:04 は LABScreen Single Antigen<sup>®</sup> のパネルに含まれていなかった。

### 【考察】

日本人以外のタイピングでは頻度の低い型が判定されていた。頻度が低い型の場合、WAKFlow<sup>®</sup> だけではなく MicroSSP<sup>®</sup> も併用し、総合判定を結果としている。また抗体検査において、ドナーと同じ型がパネルに含まれているかどうかは重要な情報である。今後も日本人以外の検査数は増加していくと考えられ、検査室としてこれらの検査が正確にできるように体制を整えていくことが必要であると考えられる。



## 6) 次世代シーケンサー (NGS) による HLA タイピングで確認された新規アレルについて

○田中秀則, 宮崎有紀, 小島裕人, 北嶋友人, 西川美年子, 佐治博夫

公益財団法人 HLA 研究所

**【目的】** 現状の HLA タイピングは, 蛍光ビーズによる Luminex 法が主流で, 第 2 区域までをみなし判定していることからあいまいさが残る。また, DQ 座や DP 座は検査が実施されていないことがほとんどである。そこで今回, 次世代シーケンサー (NGS) を用いた HLA タイピングによって, あいまいさを解消するとともに, DQ 座, DP 座の検査を実施したところ, 新規アレルが検出されたので報告する。

**【材料・方法】** 当研究所に NGS による HLA タイピング依頼のあった 2,909 検体について, Scisco Genetics 社製キット (Short Range) を用いてタイピングを行った。NGS による解析対象領域は, HLA Class I は exon1-7, HLA Class II は exon1-4 (ただし, HLA DPA1 は exon2-4) であり, 測定機器として Miseq (Illumina 社) を用いた。

**【結果】** HLA 新規アレルとして 26 アレルが検出され, その内 5 アレルは家系内で同一の多型が確認された。また, 各座の内訳は, A 座で 3 アレル, B 座で 1 アレル, C 座で 3 アレル, DRB1 座で 1 アレル, DRB3 座で 2 アレル, DRB4 座で 1 アレル, DRB5 座で 1 アレル, DQB1 座で 5 アレル, DQA1 座で 1 アレル, DPB1 座で 4 アレル, DPA1 座で 3 アレルであった。

これまで骨髄バンク等で HLA-A, B, C, DRB1 座のタイピングが実施されており, 新規アレルも検出されているが, NGS による HLA タイピングでは, DQA1 座, DQB1 座, DPA1 座, DPB1 座でも新規アレルが検出された。また, 検出された新規アレルについては, その由来および変異部位での細胞性免疫等への影響の可能性について検証を行う予定である。

## 7) SSOP 法 HLA タイピング検査において、肝臓移植後にドナーの HLA が 検出された一症例

○万木紀美子<sup>1)</sup>, 吉澤 淳<sup>2)</sup>, 菱田理恵<sup>1)</sup>, 三浦康生<sup>1)</sup>, 平位秀世<sup>1)</sup>, 上本伸二<sup>2)</sup>, 前川 平<sup>1)</sup>

京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部<sup>1)</sup>, 京都大学医学部附属病院 肝胆膵移植外科<sup>2)</sup>

【はじめに】肝臓移植においては、HLA タイプが homo to hetero の組み合わせの場合、移植後 GVHD の発症率が高いことから禁忌とされている。当院での移植前検査では、ドナーの HLA タイピングが最優先で実施されている。今回、1 歳 2 カ月男児に対して、ドナーの母親は homo 接合でなかったにもかかわらず、移植後 GVHD 症状をきたして HLA タイピング SSOP 法にてキメラ状態となった症例を経験したので報告する。

【方法】肝臓移植前のドナーとレシピエントの DNA および移植後 GVHD 症状を来した時点のレシピエントの DNA について SSOP 法にて HLA タイピング (WAKUFlow タイピング試薬) を実施した。また、対照としてドナーとレシピエントに HLA 不一致があり且つ移植後 GVHD 症状のないレシピエントについて移植後 1 日, 3 日, 4 日, 26 日, 37 日目の HLA タイピングを実施してタイピング試薬の各プローブに対する反応性に変化がないか検討した。

【結果】患者は 1 歳 2 カ月男児。  
HLA-A(2,24), -B(7,48), -Cw(7,8), -DR(1,4), -DQ(5,8)。ドナーである母親は HLA-A(24,26), -B(7,51), -Cw(7,14), -DR(1,14), -DQ(5,5)。血液型は B to O で不適合。術後から MMF 使用。ステロイド抵抗性拒絶のため移植後 15 日,

19 日に basiliximab (抗ヒト IL2R  $\alpha$  鎖抗体) が使用された。移植後 24 日より全身発赤が出現して 28 日生検にて皮膚 GVHD と診断。98 日に下痢・嘔吐出現して消化管 GVHD と診断。100 日より汎血球減少が出現した。移植後 35 日の患者検体において HLA タイピングを実施した結果、患児が陰性でドナーが陽性であったプローブに対して陽性となり、キメラ状態になったと考えられた。プローブに対する反応は MFI で移植前の患児 53, ドナー 5,252 に対して移植後の患児は 629 と高値であった。対照で実施した他の肝臓移植ペアでは、移植後 1 日においてはドナーの陽性プローブに若干の反応が認められるものの、移植後 3 日以降で検討した症例ではドナーの影響はなかった。

【考察】移植術中に RCC-LR 2 単位 1 バッグおよび FFP-LR240 が 1 バッグ使用された。赤血球製剤については院内で 25 Gy の放射線照射を実施しており、またドナーの HLA が検出されたことから輸血後 GVHD の可能性は否定された。homo to hetero の組み合わせでない場合においても GVHD を発症し、キメラ状態となることが判明した。非常に稀な症例であるが、今後注意が必要と考えられた。

## 8) 脳死片肺移植後の GVHD

○野口未紗<sup>1)</sup>, 本山秀樹<sup>1)</sup>, 進藤岳郎<sup>2)</sup>, 宮原 聡<sup>1)</sup>, 中ノ坊亮<sup>1)</sup>, 尾田博美<sup>1)</sup>, 中島大輔<sup>1)</sup>, 濱路正嗣<sup>1)</sup>, 青山晃博<sup>1)</sup>, 陳 豊史<sup>1)</sup>, 伊達洋至<sup>1)</sup>

京都大学医学部附属病院 呼吸器外科<sup>1)</sup>, 血液内科<sup>2)</sup>

症例は 59 歳女性。少量ステロイドの維持投与を要する皮膚筋炎に合併した間質性肺炎に対し、10 代男性をドナーとする脳死右片肺移植を施行した。術後 13 日目に発熱を来し、その後皮疹と肝機能障害を伴う汎血球減少を呈した。異性間 FISH 法で骨髓液有核細胞の 14.3%、また皮疹組織浸潤細胞の 17.8% が正常男性核型を呈したことから、肺移植後の移植片対宿主病 (Graft-versus-Host Disease: GVHD) と診断した。

ステロイドパルス療法および G-CSF の投与により皮疹と白血球減少は改善したが、貧血・血小板減少と下痢、血痰が遷延し、骨髓・腸管および自己肺における GVHD と考えた。血栓性微小血管障害 (Thrombotic Microangiopathy: TMA) も発症したため、カルシニューリン阻害剤の減量・中止を要した。末梢血を用いた異性間 FISH 法では男性核型の比率が 5% (POD37) → 35% (POD57) → 62% (POD74) と増加し、特に POD62 の顆粒球分画はレシピエントタイプ (>95%) であったが、T 細胞分画はドナータイプ (90-95%) であった。その後肝障害が進行してステロイドパルス療法にも不応となったた

め、抗胸腺グロブリン (Anti-Thymocyte Globulin: ATG) を投与した。AST/ALT は低下したが、黄疸は改善せず、自己肺 GVHD が進行し、POD117 に死亡した。

本症例におけるドナーとレシピエントの HLA アリルは、下記の通りである。

Locus	A	B	C	DR
Donor	02:06/31:01	39:01/46:01	01:02/07:02	08:03/15:01
Recipient	02:01/24:02	40:01/51:01	03:04/15:02	14:54/15:01

HLA の部分一致を有する固形臓器移植後に GVHD を来すことがしばしば報告されるが、本例のように広範な HLA ミスマッチを有する移植でも GVHD を生じ得ることは重要である。また本例におけるキメリズムは顆粒球と T 細胞とで乖離をみたことから、同様の症例は潜在的に多く存在する可能性がある。本症例の臨床所見は非特異的であったが、その予後は不良であり、固形臓器移植後にも GVHD を生じることに改めて留意すべきである。

(14:10 ~ 15:40)

---

### シンポジウム (1)

「HLA 不一致移植 (ハプロ移植) について」

座長 : 安井昌博 (大阪母子医療センター 血液・腫瘍科)

芦田隆司 (近畿大学医学部血液・膠原病内科)

1) 小児の血液・腫瘍性疾患における HLA 不一致移植

坂田尚己

(近畿大学医学部 小児科)

2) 小児固形腫瘍に対する HLA 不一致移植 (ハプロ移植)

HLA 一致移植との比較から

橋井佳子

(大阪大学大学院医学系研究科 小児科)

3) 非血縁者間骨髄移植における HLA 不適合の影響とその克服

諫田淳也

(京都大学医学部附属病院 血液内科)

## 1) 小児の血液・腫瘍性疾患における HLA 不一致移植

坂田尚己

近畿大学医学部小児科

同種造血幹細胞移植 (aHSCT) は小児領域の血液・腫瘍性疾患に治癒をもたらす治療法として確立されている。aHSCT に最も適したドナーは、HLA (human leukocyte antigen) 適合した血縁ドナー (HLA-matched related donor, MRD) である。HLA はヒトの主要組織適合性複合体で自己と非自己を認識する最も重要な抗原である。しかし、近年の少子化の影響もあり HLA 一致同胞からの aHSCT の頻度は減少している。第 2 選択としては、骨髄バンクからの HLA 適合非血縁ドナー (HLA-matched unrelated donor, MUD) が候補となるが、バンクに適合ドナーが見つからない、あるいは患児の状態よりコーディネート時間が待てない場合は、さい帯血バンクや HLA 不一致血縁ドナーからの aHSCT が適応となる。HLA 不一致移植では、一致移植と比較して、生着不全や重症 GVHD (graft-versus-host disease) の両方のリスクが高いことが問題点であった。しかし、近年、様々の方法により HLA 不一致の障壁を乗り越えられるようになってきている。本シンポジウムでは、小児の血液・腫瘍性疾患における HLA 不一致移植について、自施設の経験も含めて、現状と課題について報告する。

HLA 不一致移植においてエポックメイキングなのが、Science (2002 年) に報告されたペルージャの Ruggeri らの結果であった。彼らの提唱した KIR (Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor) リガンド不一致モデルにおいて、GVH 方向に不一致を認めた急性骨髄性白血病 20 例では移植後の再発率が 0% であった。その後、世界中で様々な aHSCT のセッティングにおいて、このモデルが検証されようとしたが、相反する結果が得られている。移植後の ATG や MMF の使用等が NK 細胞の抗腫瘍効果の発揮に影響を与えていることが考えられている。今後は、移植後 NK 細胞輸注も視野に検討が必要である。

NIMA (noninherited maternal antigens) 移植は、妊娠中に胎盤を通して児のリンパ球が母の体内に入っている場合があり、母児間で免疫寛容が成立していることを利

用した HLA 不一致移植法である。通常の GVHD 予防法により grade II-IV の急性 GVHD は 30% 程度と報告された。しかし、一部の症例では重症 GVHD が発症することも報告されており、今後の検討が待たれる。

HLA 不一致移植を克服する方法として、移植前に採取した骨髄血や末梢血より T 細胞除去や CD34 陽性細胞選択を施行した後に移植を行う方法が行われた (ex vivo purging)。しかし、近年は、T 細胞を含んだ移植片を投与し、前処置に引き続いて抗ヒト T 細胞グロブリン (anti-T cell globulin, ATG) を投与したり、移植後シクロフォスファミド (posttransplant cyclophosphamide, PTCy) による in vivo purging が主体となってきている。

米国 (ジョンズ・ホプキンス) より、移植前処置後の day 3-4 に、比較的高用量の CY を投与することで、選択的にアロ応答性 T 細胞を排除し、ドナーの制御性 T 細胞が温存することができ、生着と GVHD 発症予防が可能であることが示された。HLA 半合致移植の GVHD 予防法として定着しつつある。再発率が高いことが問題であるが、種々の対策が試みられている。小児領域では PTCy を用いた HLA 不一致移植の報告は少ない。また、PTCy では GVHD のコントロールが良好であることから、非腫瘍性血液疾患への試みも行われている。

ATG を移植前処置時に投与することで、HLA 不一致があった場合も重症 GVHD 発症を抑制し、再発や重症感染症の発症に影響を与えないことが、多くの臨床試験から明らかになってきている。重症 GVHD の発症を抑えつつ、GVL (graft-versus-leukemia) 効果を保持するためには、ATG の投与量や投与のタイミングが非常に重要となる。私たちは HLA 不一致移植において比較的少量 (2.5 mg/kg) の ATG を用いることにより、重症 GVHD の発症を抑制しつつ、HLA 一致の移植成績と同等の成績が得られることを経験している。今後、ATG の体内でのカイネティクスや血中濃度に影響を与える要因についての研究も必要と考えられる。

## 2) 小児固形腫瘍に対する HLA 不一致移植 (ハプロ移植) : HLA 一致移植との比較から

○橋井佳子, 宮村能子, 吉田寿雄, 大藪恵一

大阪大学大学院医学系研究科 小児科

[緒言] 小児固形腫瘍は化学療法に感受性が高く, 疾患によっては自家造血細胞救援大量化学療法がおこなわれ通常化学療法より有効性が示されている。しかしながら大量化学療法では救命できない症例が存在する。こうした症例に対し, 当科では 2000 年から同種造血細胞移植を用いた免疫学的効果による抗腫瘍効果 (GVT: graft versus tumor) を期待して大量化学療法後同種造血細胞移植を開始した。その後, 一部の症例では免疫学的効果に期待し晩期合併症の軽減のために骨髄非破壊前処置後に同種造血細胞移植をおこなっている。本シンポジウムでは当院においておこなった HLA 不一致移植 (ハプロ移植) と HLA 一致移植 (一致移植) を TRUMP データを用いて解析, 比較し小児固形腫瘍に対するハプロ移植の可能性を考察した。

[症例] 対象はハプロ移植例 7 例, 一致移植例 18 例, 19 回である。造血細胞移植後の拒絶ために救援例は解析から除いた。年齢および性別はハプロ移植例 4 ~ 12 歳, 中央値 6 歳 (女児 4, 男児 3), 一致移植 1 ~ 16 歳, 中央値 7 歳 (女児 7, 男児 11) である。疾患はハプロ移植では神経芽腫 4, 横紋筋肉腫 2, ユーイング肉腫 1 例, 一致移植例は神経芽腫 10 例, 横紋筋肉腫 5 例, ユーイング肉腫 2 例, ウイルムス腫瘍 1 例, 髓芽腫 1 例である。診断時病期は全例 stage4, もしくは M3 例である。また移植時病期はハプロ移植は第一寛解期が 1 例, 第二寛解期が 3 例, 第三もしくは部分寛解期が 3 例, 一致移植例は第一寛解期が 6 例, 第二, 三寛解期もしくは部分寛解期が 11 例, 不応性が 2 例であった。ハプロ移植のうち 2 人, 一致移植のうち 3 人は計画的複数回移植である。

初期は主に Thiotepa/Melphalan もしくは Busulfan に Fludarabine を追加した。その後は Cyclophosphamide/Melphalan に Fludarabine を用いたが頻回再発例が多いため前処置は症例により工夫せざるを得なかった。2 例を除き GVHD 予防は Tacrolims+short MTX である。

[移植成績] ハプロ移植では全例が生着し一致移植では 2 例が生着前に VOD, ARDS で死亡した。急性 GVHD はハプロ移植では II-IV は 3 回, 一致移植では 5 回にみられた。慢性 GVHD はハプロ移植の 3 例は治療に反応し回復した。一致移植では評価可能な 17 回のうち 6 回で全身型であり, うち 1 例は肺障害のため肺移植をうけた。移植時の重篤な有害事象はハプロ移植では膀胱炎 2 回, 敗血症 1 回, 一致移植では敗血症 3 回, 骨髄炎 1 回, 膀胱炎 2 回であった最終転帰はハプロ移植で 1 例再発, 1 例が二次がんで死亡したが, 5 例が寛解生存している。一致移植例では 10 例が再発し死亡した。症例数は少ないが 5 年生存率はハプロ移植では 85%, 一致移植では 38% であった。

[考察] 症例数は少ないがハプロ移植は一致移植と比較して急性, 慢性 GVHD や移植時合併症, 拒絶の発生頻度は多いとは言えなかった。一方, 有効性は期待できる結果であった。

小児固形腫瘍に対する同種造血細胞移植時の移植ソースとして, より免疫学的効果が強いと考えられるハプロ移植もひとつの手段である。今後は前処置を軽減した骨髄非破壊の前処置後ハプロ移植も晩期合併症の軽減が期待できる移植方法であると考えられる。

### 3) 非血縁者間骨髄移植における HLA 不適合の影響とその克服

諫田淳也

京都大学医学部附属病院 血液内科

造血幹細胞移植において HLA 不適合数が増加するにつれ、移植片対宿主病 (Graft-versus-host disease, GVHD) の発症頻度が上昇し、全生存率が低下することが知られており、HLA 適合ドナーからの移植が第一選択肢と考えられている。HLA-A, -B, -C, -DRB1 座 1 アリル不適合非血縁者間骨髄移植においては、本邦では HLA-A, HLA-B 座不適合が GVHD 発症頻度と強い相関を持つことが示されていた。日本造血細胞移植学会 HLA WG にて、骨髄破壊的前処置を用いた HLA1 アリル不適合移植の解析が行われたが、1993 年から 1999 年の移植においては、特に HLA-B 座不適合移植において死亡リスクは上昇していた。しかし 2000 年から 2009 年の移植においては、各座不適合の全生存率に対する影響はほとんど差がないことが明らかとなっている。このことは時代に伴う GVHD 予防法等の変化により HLA 不適合座の移植成績に及ぼす影響が変化してきていることを示している。また、重症 GVHD のリスクが高いドナー・患者の HLA の組み合わせが報告されているが、2002 年以降の移植においては 1 アリル不適合移植に限定すると、その差は有意ではなくなっている。

しかし時代とともに GVHD 予防法が変化しているものの、8 アリル適合移植と比較し、1 アリル不適合移植は GVHD 発症頻度の増加に伴い、生存率は 5-10% 程度低下するため、その克服が急務である。日本造血細胞移植学会 HLA WG において非血縁者間骨髄移植に対して抗胸腺細胞免疫グロブリン (anti-thymocyte globulin, ATG) 使用の有無が移植成績に及ぼす影響の後方視解析が行われた。用いられた ATG (thymoglobulin) の中央値は 2.5 mg/kg と低用量であった。ATG 投与群においては重症 GVHD リスク低下や致死率の低下が認められ、ATG 投与により HLA 不適合の負の影響が改善する可能性が示された。非血縁者間移植における ATG 投与の無作為割付試験は海外では複数行われているが、ATG 投与による GVHD 発症頻度の低下は示されているものの、全生存率に対する影響は一貫していない。またこれらの試験は主に HLA 適合非血縁者間末梢血幹細胞移植が対象である。そのため、現在、日本造血細胞移植学会主導の臨床研究として、HLA1 座不適合非血縁者間骨髄移植における低用量 ATG (thymoglobulin 2.5 mg/kg) の無作為割付試験を実施している。

(15:40 ~ 15:50)

---

休 憩

(15:50 ~ 17:20)

---

シンポジウム (2)

「臓器移植におけるクロスマッチ検査の進歩」

座長：高原史郎（大阪大学医学系研究科・先端移植基盤医療学寄附講座）

吉澤 淳（京都大学 肝胆膵・移植外科）

- 1) 腎移植におけるクロスマッチ検査の最新知見  
—膜型抗体の段階での検知法と治療への応用—

今村亮一

（大阪大学泌尿器科）

- 2) 肝移植における抗ドナー HLA 抗体の最新の知見

吉澤 淳

（京都大学 肝胆膵・移植外科）

- 3) 肺移植におけるクロスマッチ検査の現状と今後の課題

陳 豊史

（京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科）



## 1) 腎移植におけるクロスマッチ検査の最新知見 —膜型抗体の段階での検知法と治療への応用—

○今村亮一<sup>1)</sup>, 松田佳子<sup>2)</sup>, 高原史郎<sup>2)</sup>

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座 (泌尿器科学)<sup>1)</sup>,  
大阪大学大学院医学系研究科先端移植基盤医療学寄付講座<sup>2)</sup>

【はじめに】近年わが国においても, 末期腎不全に対する腎代替療法として, 腎移植術はすでに認知されている。ただし, 医療技術や免疫抑制剤の改良により移植後の短期生着率は著明に改善している一方, 長期生着率は十分満足できる成績とは言いがたい。この移植腎機能廃絶の一因として, 抗体関連型拒絶反応 (Antibody Mediated Rejection, 以下 AMR) が同定され, その主な原因が抗ドナー HLA 抗体 (Donor Specific Antibody, 以下 DSA) であることが認識されている。しかしながら侵襲性の低い早期診断法やその治療法は十分確立されていない。現在のところ最も有効な早期診断法は腎生検であるが, 侵襲性が低いとはいえ頻回に施行することは困難である。近年 Single Antigen Beads を用いた高感度の HLA 抗体測定法が開発され, 末梢血にて AMR を診断しうることになった。ただし初期段階では DSA は移植腎に吸着されてしまい, DSA が多量に産生され移植腎から overflow した状態でなければ末梢血から検出されにくい。この時点では腎機能が既に悪化していることが多く, 有効

な治療を行うことは困難である。AMR 早期診断のための簡便で再現性の高い, 新しいモニタリング法が求められている。【方法】AMR と診断された腎移植後レシピエント 16 例 (男性 8 名, 女性 8 名, 平均年齢  $46.3 \pm 17.0$  歳) の末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cells, 以下 PBMCs) を採取し, その上清を用いて Single Antigen Beads 法を施行, 抗体産生の有無を評価した。【結果】IgG 型 DSA が検出された症例は 1 例のみであったが, IgM 型 DSA は全例で検出された。これまでは検出法として IgG 型 DSA に着目されてきたが, 検出には 20 ml 以上の末梢血を必要とされている。一方 IgM 型 DSA の測定は 8 ml の末梢血で検出可能であった。【結語】これまで検出法として PBMCs での IgG 型 DSA に着目されてきたが, 得られる情報は血清と比較し限定的であるため臨床応用には至っていない。IgM 型 DSA は少量のサンプルで, 早期かつ高率に検出可能であり, 次世代の画期的診断法となりうることが示唆された。

## 2) 肝移植における抗ドナー HLA 抗体の最新の知見

○吉澤 淳<sup>1)</sup>, 上田大輔<sup>1)</sup>, 平田義弘<sup>1)</sup>, 菱田理恵<sup>2)</sup>, 万木紀美子<sup>2)</sup>, 岡島英明<sup>1)</sup>, 海道利実<sup>1)</sup>, 前川 平<sup>2)</sup>, 羽賀博典<sup>3)</sup>, 上本伸二<sup>1)</sup>

京都大学大学院医学研究科 外科学講座<sup>1)</sup>, 京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部<sup>2)</sup>,  
京都大学医学部附属病院 病理診断科<sup>3)</sup>

**【はじめに】**臓器移植においてクロスマッチテスト陽性は成績不良因子とされているが、肝臓は比較的影響が少ないとされている。一方、近年、抗ドナー HLA 抗体 (Donor Specific Antibodies: DSA) の肝臓移植における抗体関連型拒絶反応 (AMR) の診断基準が提唱されている。我々は、以前に既存 DSA 陽性症例は有意に予後不良であり (1 年生存率 60%), さらに、グラフト肝不全に至る急性 AMR の報告を行った。そこで、既存 DSA 陽性症例に対しては、ドナー変更や周術期の脱感作療法を行い、AMR の回避および早期治療を行っていることでその成績を報告する。

肝移植長期経過における抗ドナー HLA 抗体 (DSA) の臨床的意義についても、いまだ明らかになっていない。肝移植における慢性抗体関連型拒絶反応の組織像は炎症細胞浸潤と肝線維化が特徴的であるが、これまで当施設において、小児症例および成人症例において DSA 陽性と肝線維化に有意な相関があることを報告してきた。今回、肝移植後長期経過における線維化に加え、肝障害の原因である移植後特発性肝炎 (IPTH) について考察する。

**【方法】**2009 年 10 月から 2016 年 12 月までに行なった生体部分肝移植 329 例を対象とした。術前に CDC に加え、FCXM, HLA Single Antigen Beads を用いた Luminex 法を行い、DSA の検出を行った。生体肝移植では DSA 強陽性症例については、ドナー変更または Rituximab による術前脱感作療法を行った。AMR は血中 DSA 陽性と肝生検病理所見および組織免疫化学染色による C4d 陽性所見によって診断を行った。当院で 2009 年 12 月から 2016 年 12 月までに肝移植後 1 年以上経過した症例で DSA の測定を行った症例は小児症例 (移植時 20 歳未満) 355 例, 成人症例 (移植時 20 歳以上) 242 例であった。

さらに DSA を測定した症例のうち、IPTH の診断をした症例は 34 例であった。DSA は Single Antigen Beads を用いて Luminex で測定した。

**【結果】**CDC 陽性症例は 8 例, FCXM 陽性症例 14 例, Luminex 法による DSA 陽性は 33 例であった。4 症例でドナー変更を行った。CDC 陽性症例に対して術前リツキシマブ投与を行った。AMR 症例に対しては、大量免疫グロブリン投与 (IVIg), ステロイドパルス療法を行い、3 例は血漿交換を行った。1 年生存率は DSA 陽性症例では 83.9%, DSA 陰性症例では 82.9% であった。(p=0.54)

De novo DSA 陽性率は成人症例 17%, 小児症例 38% であった。成人症例において DSA 陽性症例の中心静脈領域に架橋形成を認める進行した線維化が 50% に認められる一方、DSA 陰性症例では 3% と有意に DSA 陽性症例に線維化を認めた。(p=0.001) 小児症例においても DSA 陽性症例の架橋形成をとまなう線維化は 41.4% に認められたが、DSA 陰性症例では 22.4% と有意差を認めた。(p=0.04) IPTH を発症した症例の DSA 陽性率は 12% であった。

**【考察】**術前 DSA 陽性症例に対してはドナー変更、周術期脱感作療法により、致命的な AMR を回避しえた。AMR を認めた症例は、早期の診断と治療が有効であった。長期経過における DSA 陽性症例は、小児症例および成人症例において肝線維化との相関が強かった。その移植肝の予後に与える影響の評価には長期間の観察が必要である。慢性 AMR は治療困難であるため、その予防が重要である。晩期移植肝障害の原因となる IPTH では DSA との相関は認めなかったが、液性免疫の関与が示唆された。

### 3) 肺移植におけるクロスマッチ検査の現状と今後の課題

○陳 豊史<sup>1)</sup>, 中島大輔<sup>1)</sup>, 濱路政嗣<sup>1)</sup>, 本山秀樹<sup>1)</sup>, 青山晃博<sup>1)</sup>, 万木紀美子<sup>2)</sup>, 菱田理恵<sup>2)</sup>, 前川 平<sup>2)</sup>, 伊達洋至<sup>1)</sup>

京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科<sup>1)</sup>, 京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部<sup>2)</sup>

【はじめに】腎臓や肝臓移植と異なり、肺移植においては、本邦のみならず、世界的にも、血液型不適合やクロスマッチ陽性移植は、基本的に行われていない。また、現在の脳死肺移植のアロケーションの際には、CDC クロスマッチ (T-cell) が陰性であることが条件となっている。一方、近年、MFI が高値の HLA 抗体を持っているレシピエントにおいては、フローサイトメトリー (FCM) を用いた、より高感度のクロスマッチ検査の有用性が肺移植実施施設において認識されている。

【目的と方法】京都大学における術前クロスマッチ検査の現状と今後の課題について検討する。

【結果】現状として、生体、脳死を問わず、肺移植ドナー・レシピエントにおいては、HLA タイピング (A, B, C, DR, DQ, DP) を全例で行っている。レシピエントにおいては、HLA 抗体を肺移植評価時に LABScreen Mixed でスクリーニング後に、Single Antigen を用いて同定している。また、クロスマッチは、CDC と FCM の両者を全例で行っている。なお、脳死ドナーについては、臓器移植ネットワークからの情報で移植を判断するが、ドナー臓器摘出の際に、ドナーの血液を持ち帰り、京都大

学でも HLA タイピングとクロスマッチを検査している (結果は移植術後に判明)。なお、HLA 抗体を用いたバーチャルクロスマッチを行っており、MFI<5000 を一つの基準としている。

上記システムの下で、生体肺移植においては、71 例中 2 例で、DSA 陽性であった。しかし、MFI は低く、全例 CDC, FCM ともにクロスマッチ陰性の症例で肺移植が行われており、大きな問題はなかった。脳死肺移植においては、80 例中 2 例で DSA 陽性 (DQ) であった。1 例では、FCM のみ陽性であったが、術後 DSA は消失しグラフト機能にも影響はない。一方、CDC, FCM 陰性であった別の 1 例では、術後繰り返す抗体関連拒絶により、術後 1 年で死亡した。

【結論】肺移植におけるクロスマッチ検査については、HLA 抗体のスクリーニングが有用であったが、現行のシステムでは、ドナーの HLA タイピングは A, B, DR のみであり、バーチャルクロスマッチは完全には機能していない。FCM 検査の有用性を評価するためには、全国規模での症例の検討が必要であると考えられた。