

第4回 東海北陸 HLA 研究会

日 時：2021年7月24日（土）13時00分～

会 場：ZoomによるWeb開催

当番世話人：西川 晃平（三重大学医学部 医学系研究科 腎泌尿器外科学）

研究会事務局：三重大学医学部 医学系研究科 腎泌尿器外科学 内

一般演題 1

O-1 従兄弟からの HLA 半合致末梢血幹細胞移植の一例

西村廣明¹、伊野和子¹、大石晃嗣²、俵功³

三重大学医学部附属病院 血液内科¹、三重大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部²

三重大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学³

【症例】27歳男性。X-2年9月フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断されA病院にて化学療法施行後、分子遺伝学的寛解(molecular CR; mCR)が得られた。その後維持療法継続予定であったが、転居に伴い通院が途絶え、X-1年11月再発したため、同年12月同種移植を含めた加療目的に当院紹介となった。実姉のHLAは完全不一致であり、骨髄バンクに登録。この間の化学療法により再度mCRを達成した。最終的に骨髄バンクドナーおよび十分な細胞数の臍帯血は検索されず、両親はドナー適格基準を満たさなかったため、HLA半合致の従兄弟から、血縁間HLA半合致移植施行となった。移植後GVHD予防として、シクロフォスファミド(Posttransplant CY; PT-CY)を用いた。移植翌日より高熱を認めていたが、day 3、4のPT-CY後に解熱し、day 17好中球生着、以後、重篤な感染症の合併なく経過した。現時点でGVHDや再発所見なく経過している。【まとめ】PT-CYを用いた血縁間HLA半合致移植は、近年多数例での解析が行われ、その安全性が示されている。従来困難であった多くの同種移植が施行され、重症GVHDの予防が可能となる一方で、移植後の再発が問題となっており、今後、至適な前処置およびPT-CYの検討が期待されている。

一般演題 1

O-2 臍帯血移植後の一次生着不全に対して HLA 半合致移植を実施し生着が得られた2例

武田健一郎、内藤知希、石際康平、土門洋祐、一木朝絵、川口裕佳、江口基紀、大引真理恵
後藤辰徳、森下喬允、小澤幸泰、西田徹也

名古屋第一赤十字病院 血液内科

一次生着不全は、同種造血幹細胞移植後に造血回復が得られない状態で、致命的合併症だが標準的な治療法は確立しておらず、可能な症例は再移植を目指すこととなる。一次生着不全の発症には様々な要因が関与しているが、臍帯血移植では他のグラフトより高率で一次生着不全を来しうる。臍帯血移植後に一次生着不全を発症し、HLA 半合致移植で生着が得られた 2 例を経験したため報告する。【症例 1】59 歳男性。骨髓異形成症候群に対し、前処置: Fludarabine (Flu, 180 mg/m²) + Melphalan (Mel, 80 mg/m²) + Busulfan (BU, 12.8 mg/kg)、GvHD 予防: Tacrolimus (Tac) + 短期 Methotrexate (MTX) とし臍帯血移植を実施したが一次生着不全を来した。Flu (120 mg/m²) + Cyclophosphamide (CY, 60 mg/m²) + total body irradiation 2Gy を前処置として臍帯血移植を実施したが再び一次生着不全を来した。娘より Flu (30 mg/m²) を前処置、GvHD 予防に Tac + Mycophenolate mofetil (MMF) + Post CY を用いた HLA 半合致移植を実施し移植後 10 日目に生着を得た。急性 GvHD の発現は認めず、現在まで無病生存している。【症例 2】26 歳男性。急性リンパ性白血病と診断され、化学療法にて寛解となったため HLA 一致の弟より骨髓移植を実施したが移植後早期再発(46 日目)した。再寛解導入療法を実施し寛解が得られたため、Flu (180 mg/m²) + Mel (80 mg/m²) + BU (12.8 mg/kg) を前処置に、GvHD 予防として Tac + 短期 MTX を用いて臍帯血移植を実施したが一次生着不全を来した。母より Flu (90 mg/m²) を前処置に、GvHD 予防に Tac + MMF + Post CY を用いた HLA 半合致移植を実施し 18 日目に生着を得た。急性 GvHD(皮膚 stage 2、grade I) は外用薬のみで改善し、現在まで無病生存している。

一般演題 1

O-3 ゲノム編集をもちいた FLT3-ITD 変異白血病の新規治療標的の探索

花村一朗¹、シバスダラン・カルナン²、太田明伸²、高杉壮一¹、中村文乃¹、高橋美裕希¹
内野かおり¹、村上五月¹、水野昌平¹、鈴木進³、上田龍三³、高見昭良¹

愛知医科大学 血液内科¹、愛知医科大学 生化学²、愛知医科大学 腫瘍免疫³

FMS 様チロシンキナーゼ 3 の内部タンDEM増幅(FLT3-ITD)変異白血病は、急性骨髄性白血病の25%で認められ、従来治療では5年生存10%前後と極めて予後不良である。近年開発されたFLT3キナーゼ阻害剤は、FLT3-ITD患者の予後を改善しつつあるが、耐性患者も多く、長期的効果は不十分である。今回、我々はFLT3-ITD 改変ヒト白血病細胞クローンを作製し、FLT3キナーゼ阻害剤以外の分子標的薬の探索を行い、新規の治療標的としてCD52を見いだしたので報告する。

FLT3-ITD 改変細胞では、CD52の発現亢進とともに、CD52抗体薬(アレムツズマブ)のADCCを介した高い抗腫瘍活性が認められた。遺伝子改変細胞では、従来手法による遺伝子導入細胞と異なり、対象遺伝子の過剰発現を来さず患者細胞をより正確に再現できるため、新規分子標的の同定が期待できる。今後は疾患モデル細胞におけるHLA発現変化なども検討していく予定である。

一般演題 1

O-4 術前 HLA 抗体検査で予測できなかった夫婦間生体腎移植後促進急性(抗体関連型)拒絶反応の一例

愛知医科大学 外科学講座 腎移植外科¹

愛知医科大学 腎疾患・移植免疫学寄附講座²

奥村真衣¹、安次嶺聡¹、石山宏平¹、三輪祐子²、岩崎研太²、小林孝彰^{1,2}

【症例】55 歳女性、身長 157cm、体重 55kg。IgA 腎症を原疾患とする慢性腎不全に対し、55 歳時に 56 歳夫をドナーとする血液型適合生体腎移植術(PEKT)を施行した。輸血歴はなし、妊娠歴あり。術前 HLA タイピングで 6 ミスマッチ、FCXM T(-)、B(-)、Flow PRA Screening test で class I(-)、class II(+)の結果であったため、HLA 抗体特異性検査(LABScreenSAB)を施行した。DSA は陰性であったため移植前の脱感作療法は行わなかった。手術は WIT4 分 55 秒、TIT1 時間 17 分、初尿 3 分 5 秒で術中トラブルなく終了。周術期の免疫抑制剤は TAC、MMF、PRD、Basiliximab を使用した。

【経過】術後 4 日目 Cre1.63mg/dl。術後 6 日目 Cre2.58mg/dl と上昇あり、腎臓超音波検査で拡張期血流速度の低下を認めた。抗体関連型拒絶反応を疑い DFPP(3 回)、ステロイドパルスとしてメチルプレドニゾロン 500mg/body(3 日間)、Rituximab で加療開始した。術後 6 日、14 日の検体で DSA(DRB1*14:54)が検出された。術後 15 日目に行った移植腎生検の結果で抗体関連型拒絶反応、CNI 毒性と診断されたため、術後 16 日目に IVIG(免疫グロブリン 0.5g/kg)を 4 日間投与、TAC の減量調整を行った。術後 21 日目に Cre1.32mg/dl と腎機能改善を認め、軽快退院となった。

【結語】腎移植後に抗体関連型拒絶反応を来した 1 例を経験した。術前検査と術後経過の詳細について報告する。

一般演題 1

O-5 In silico 解析を用いた移植前ドナー応答性既存記憶 CD4 陽性 T 細胞診断

友杉俊英¹、岩崎研太²、坂本慎太郎³、小笠大起¹、木下航平¹、大原希代美¹、寺下真帆¹
二村健太¹、岡田学¹、平光高久¹、後藤憲彦¹、鳴海俊治¹、渡井至彦¹、小林孝彰⁴

名古屋第二赤十字病院 移植内科・移植外科・内分泌外科¹、愛知医科大学 腎疾患・移植免疫学
寄附講座²、名古屋第二赤十字病院 医療技術部臨床検査科³、愛知医科大学 腎移植外科⁴

臓器移植においてはドナーが、レシピエントが過去に感作を受けた抗原と同一エピトープを有していた場合、迅速な抗ドナー免疫反応が生じ予後不良であることが知られている。免疫記憶のうち抗体記憶では、ドナーHLA がレシピエント既存抗体の標的とするエピトープ(B cell epitope)を有するか否かについては、抗体特異性検査や in silico 解析により術前診断が可能となった。一方でドナーHLA が既存記憶 T 細胞の標的とするエピトープ(T cell epitope: TE)を有するかを術前診断する方法は未だ確立されていない。本研究では、既存記憶 T 細胞のうち抗体産生に重要な役割を果たすと考えられている既存記憶 CD4 陽性 T 細胞の存在を、in silico 解析により試みた。当院で生体腎移植を施行した 578 例を対象に、後方視的に解析を行った。578 例中 69 例で、術前ドナー非特異的 HLA 抗体 (NDSA)を認め、その NDSA を基に HLA 感作歴を推定した。更にその感作歴から in silico 解析を用い既存記憶 CD4 陽性 T 細胞の標的とするエピトープを推定した。ドナーHLA 抗原が既存記憶 CD4T 細胞の標的とするエピトープを有した症例(Shared TE (+)群; n=40)と、有しなかった症例(Shared TE (-)群; n=29)に分類し、術後早期の抗ドナー特異的 HLA 抗体(dnDSA)産生の有無を比較した。Shared TE (+)群は、術前 HLA 抗体陰性群 (n=509)や Shared TE (-)群と比較して、有意に術後早期の dnDSA 産生が多かった(p=0.001)。TE の In silico 解析は既存記憶 CD4 陽性 T 細胞診断に有効であり、更には術後早期の dnDSA 産生予測に有効である可能性が示唆された。

一般演題 2

O-6 同種造血幹細胞移植後生着不全に対する HLA 不適合臍帯血移植の治療成績

小原史也、根岸修人、茂木健太、若林浩也、横田裕史、澤ひとみ、宮尾康太郎
稲垣裕一郎、澤正史

安城更生病院 血液・腫瘍内科

【背景】生着不全(GF)は移植に伴う致死的な合併症であり、臍帯血移植(CBT)では 8~20%ほどで認められる。再移植による予後改善を期待できるが、最適な再移植の前処置や移植ソースは明らかになっていない。

【目的】GF に対する CBT による再移植の成績と予後因子を検討する。

【対象と方法】2000年6月から2021年4月の間に初回移植を行った症例のうち、GFを認めCBTによる再移植を行った13症例を後方視的に解析した

【結果】年齢中央値は48歳[23-67]で初回移植の前処置は骨髄破壊的前処置8例、強度減弱前処置が5例であり、移植ソースはCBTが11例、血縁者間末梢血幹細胞移植が1例、非血縁者間骨髄移植が1例であった。Disease risk indexはlow及びintermediateが12例、very highは1例であった。GFの診断から再移植までは中央値19日[4-65]であった。再移植時の前処置はfludarabine(Flu)+melphalanもしくはFlu+cyclophosphamideを用いて行い、TBI 2~4Gyを11例に併用した。再移植を行いday28まで生存した11症例の全てで生着を確認することができた。再移植後の観察期間中央値は33か月であり、1年全生存率(OS)、1年再発率、1年非再発死亡(NRM)はそれぞれ69.2%、0%、31%であった。NRMの内訳は感染症が2例、血栓性微小血管症が1例、GVHDが1例、ドナー由来の白血病が1例であった。OSに関する多変量解析では有意な予後因子は検出されなかった。

【考察】生着率やOSは既報と比べ良好であった。Fluとアルキル化剤、TBIを用いた前処置によるCBTが生着不全に対する再移植に有用である可能性がある。

一般演題 2

O-7 一次生着不全に対して 1-day regimen による救援臍帯血移植が奏効した2例

鵜飼俊、沼田将弥、飯田しおり、伊藤真、河村優磨、後藤実世、福島庸晃、河野彰夫、尾関和貴

JA 愛知厚生連江南厚生病院 血液・腫瘍内科

一次性生着不全は好中球減少期間の長期化、短期間での大量化学療法の反復等によって、致命的な合併症を高率に発症する事が知られている。ドナーソースによって異なるが、数～20%程度で起こる事が報告されている。一次生着不全症の発症を診断した際には、早急に救援の再移植が必要となるが、その前処置については初回移植ほどの確立された知見は得られていない。これまで当院では 436 件の同種造血幹細胞移植が行われてきたが、6 例が一次性生着不全症に陥り、4 例は day50 未満で早期死亡の経過を辿っていた。その一方で、近年 2 例の一次性生着不全症に対してフルダラビンとシクロフォスファミド、全身放射線療法を組み合わせた非骨髄破壊的前処置によって、救援臍帯血移植後に良好な経過を得たため報告する。

症例 1 60 歳女性 フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の第 1 寛解期に対して前処置 Flu+MEL 80+TBI 4Gy にて非血縁間臍帯血移植を行ったが、day29 時点で一次性生着不全症の診断。Flu+CY+TBI 2Gy の前処置で、day39 に救援臍帯血移植を施行。明らかな合併症を伴わず、day18 に生着を確認し、1 年半以上の分子遺伝学的寛解を維持している。

症例2 59 歳男性 慢性骨髄性白血病の非寛解期に対して前処置 Flu+MEL 80+TBI 4Gy にて非血縁間臍帯血移植を行ったが、day29 時点で一次性生着不全症の診断。Flu+CY+TBI 2Gy の前処置で、day41 に救援臍帯血移植を施行。真菌を疑う感染症を合併したものの、day22 に生着を確認して感染症も軽快している。

一般演題 2

O-8 血漿交換、Rituximab、免疫グロブリン大量療法による脱感作を行った
フローサイトメトリッククロスマッチ陽性生体腎移植の4例

佐々木豪¹、加藤桃子¹、東真一郎¹、舛井覚¹、西川晃平¹、井上貴博¹
藤本美香²、小田圭子²、片山鑑²

三重大学医学部附属病院 腎泌尿器外科¹、三重大学医学部附属病院 腎臓内科²

【目的】近年、フローサイトメトリッククロスマッチ(FCXM)陽性腎移植に対する免疫グロブリン大量療法(IVIG)を用いた術前脱感作療法の有用性が報告され、2019年にはIVIGの適応症に「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」が追加された。そこで今回、当院にて施行したFCXM陽性腎移植の短期成績について検討した。【対象と方法】2013年から2020年に当院で施行したFCXM陽性腎移植の4例を対象とした。術前脱感作として手術30日前からTacrolimus, Mocophenolate mofetil, Methylprednisoloneを開始。Rituximabは手術30日前および前日にそれぞれ300mg、200mgを投与し、血漿交換はIVIG投与前に3回および術前日1回の計4回行った。IVIGは総量2g/kgを手術5日から2日前および術当日の計5回に分割し投与した。移植後の免疫抑制は通常の腎移植に準じて行った。【結果】レシピエントは全員妊娠歴のある女性で、夫婦間移植であった。年齢中央値は63.5歳(60-67)。輸血歴あり1例、移植歴あり0例。血液型適合2例、不適合2例。FCXM B cellのみ陽性2例、T cell・B cellともに陽性2例。DSAのnMFI中央値は4511(3607-5267)。術後1年でのCre中央値は0.88mg/dl(0.80-1.34)。術後1年でのプロトコール腎生検で抗体関連型拒絶反応は認めなかった。【結語】当院の脱感作プロトコールで長期予後が得られる可能性が示唆された。今後も腎機能、DSAの推移、定期的な腎生検でのフォローが重要であると考えられた。

一般演題 2

O-9 リンパ球クロスマッチにおけるプロナーゼ処理の検討

丸山美津子¹、坂倉立紀¹、西川晃平²、橋口裕樹³、松本剛史¹、大石晃嗣¹

三重大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部¹

三重大学大学院医学系研究科 腎泌尿器外科学²、福岡赤十字病院 移植センター³

【はじめに】プロナーゼは細胞膜に取り込まれた免疫グロブリンやリンパ球細胞膜上の Fc レセプターを除去する蛋白分解酵素である。今回、リンパ球をプロナーゼ処理することにより、フローサイトメトリッククロスマッチ(FCXM)で生じる非特異反応を軽減できるのかを検討した。

【対象】2020年10月から2021年3月までに組織適合性評価を行った生体腎移植前の7症例を対象とした。プロナーゼ未処理と処理後のリンパ球を用いてFCXMを施行し、Sample/Negative(SN比)、ヒストグラムで両者の結果を比較検討した。

【結果】T cell では7例中6例で未処理と処理後ともに陰性であった。1例で未処理では二峰性のヒストグラムを示したが、処理後には正規分布を示し陰性となった。B cell は7例中4例で未処理と処理後ともに陰性であったが、3例で未処理では非特異反応が疑われた。そのうち1例は未処理では二峰性のヒストグラムを示したが、処理後には正規分布となった。また、1例で未処理のNegativeコントロールで右にシフトする現象が認められたが、処理後には消失した。残り1例は未処理では弱陽性(SN比2.00)を示したが、処理後には陰性(SN比1.54)となった。

【考察】プロナーゼ処理によって二峰化やシフト現象が消失したことから、非特異反応が解消されたと考えられる。ただし B cell においてプロナーゼ処理により弱陽性が陰性化した症例を経験したため、感度の変化に関しては更なる評価が必要と考えられた。

一般演題 2

O-10 腎移植後に抗 HLA 抗体が検出された患者の移植腎機能について

藤田高史、石田昇平、舟橋康人、松川宜久、加藤真史

名古屋大学医学部附属病院 泌尿器科

2018年4月1日から抗体スクリーニング検査および抗体特異性同定検査による抗 HLA 抗体の測定が保険収載された。当院では 2019 年から腎移植外来に通院している患者に対して、年に 1 回の抗体スクリーニング検査の実施を開始した。今回我々は Preformed DSA を有する症例を除く、112 例を対象に、抗体スクリーニング検査の結果と移植腎機能について検討した。112 例中 20 例(17.9%)で抗 HLA 抗体が検出された。すべて non-DSA であった。HLA 抗体スクリーニング検査時の血性クレアチニン値は抗 HLA 抗体陰性例では平均 1.27mg/dl、抗体陽性例では 1.48mg/dl で有意差を認めた($p=0.022$)。eGFR は抗体陰性例で 46.5ml/min/1.73 m²、抗体陽性例で 39.3ml/min/1.73 m²で有意差を認めた($p=0.015$)。検出された抗 HLA 抗体は 6 例で Class I、14 例で Class II であったが、二群間で移植腎機能に有意差を認めなかった。non-DSA のみが検出された場合では治療介入の必要性は明確ではないが、特に注意して経過観察する必要がある。

シンポジウム (抗 HLA 抗体の意義と治療戦略)

S-1 (検査: 臓器移植)

抗 HLA 抗体検査の現状と展望

坂本慎太郎¹、深見晴恵¹、後藤憲彦²、鳴海俊治³、渡井至彦³

名古屋第二赤十字病院 医療技術部臨床検査科¹

名古屋第二赤十字病院 腎臓病総合医療センター 移植内科²

名古屋第二赤十字病院 腎臓病総合医療センター 移植外科³

臓器移植後に新規に産生される HLA 抗体(de novo DSA)は、抗体関連型拒絶反応(antibody-mediated rejection: ABMR)の最大のリスク因子であると言える。ABMR の治療法として静脈内免疫グロブリン(IVIG)と血漿交換が標準治療として提唱されているが、効果的な治療法はない。したがって、de novo DSA をいかに高感度で効率的に検出するかが移植片の長期生着にとって重要なポイントであり、移植後の抗 HLA 抗体検査の実施が不可欠となっている。以前はコスト面等の理由から実施が困難であったが、2018 年 4 月の保険診療報酬改定により移植後の抗 HLA 抗体検査が保険収載されたことで、そのハードルは大きく下がったと言える。しかし、抗体検査試薬は国内外で様々な試薬が販売されており、それぞれに特徴がある。検査施設は、その中から検査の目的や予算にあった試薬を選択する必要がある。また、移植施設も、依頼する検査施設を選択する際には、検査費用だけでなくどのような試薬を使用しているかを考慮する必要がある。

当院は 2009 年より移植後患者の抗 HLA 抗体検査を年一回実施してきた。保険収載後は運用が煩雑となったが、年間約 1000 件の検査を実施している。そこで本講演では経験から得た知見や、将来展望も報告する。また、日本臓器移植ネットワークの特定移植検査センターとしての立場から、待機患者の抗体検査実施への課題も述べる。

シンポジウム (抗 HLA 抗体の意義と治療戦略)

S-2 (検査: 輸血・造血幹細胞移植)

東海北陸ブロック血液センターにおける組織適合性検査

(おもに PC-HLA 供給に係る抗 HLA 抗体および抗 HPA 抗体検査、臍帯血移植に係る抗 HLA 抗体検査)について

竹内 奈由美、金柁 麻衣、杉浦 良樹、高井 真一、毛利 啓子、NG JUNG YI、圓藤 ルリ子、竹尾 高明

日本赤十字社 東海北陸ブロック血液センター

[はじめに]東海北陸ブロック血液センターでは組織適合性検査として、HLA 適合血小板である濃厚血小板 HLA-LR「日赤」(以下 PC-HLA という。)の供給に係る検査と中部さい帯血バンクから依頼される臍帯血移植に係る検査を実施している。

PC-HLA は、ランダム血小板では輸血効果の得られない抗 HLA 抗体を産生した患者に適応される。当センターでは北陸 3 県(石川、富山、福井)および東海 4 県(愛知、岐阜、三重、静岡)における PC-HLA の供給を目的としてドナープールのための献血者の HLA と HPA 型検査、患者の抗 HLA 抗体と抗 HPA 抗体の依頼検査を実施している。

また、臍帯血移植に係る検査として臍帯血(登録時、移植前)の HLA 型検査、移植前患者の HLA 型検査および抗 HLA 抗体検査を実施している。

それぞれの検査の内容について紹介するとともに過去のデータについて集計したので報告する。

[方法]過去 3 年間(2018 年~2020 年)における PC-HLA 供給のための抗 HLA 抗体と抗 HPA 抗体の依頼検査数、陽性数について集計した。また、PC-HLA 供給前にドナーの白血球と患者の血清とクロスマッチを行う確認検査である PC-HLA 交差適合試験についても過去 3 年間分集計した。

さらに、臍帯血移植前患者の抗 HLA 抗体検査についても過去 3 年間分集計した。

[結果]過去 3 年間における PC-HLA 供給のための抗 HLA 抗体の依頼検査数は 719 件、陽性数は 266 件(37.0%)、抗 HPA 抗体の依頼検査数は 425 件、陽性数は 9 件(2.1%)であった。また、PC-HLA 交差適合試験の検査数は 5,793 件、うち 3 件(0.05%)が陽性であった。

また、臍帯血移植前患者の抗 HLA 抗体検査の依頼検査数は 354 件、陽性数はクラス I 47 件(13.3%)、クラス II 18 件(5.1%)、クラス I & II 14 件(4.0%)であった。

[まとめ]過去 3 年間における抗 HLA 抗体の依頼検査数は 2019 年に減少が見られたもののほぼ横ばいであったが、陽性率は年々増加していた。抗 HPA 抗体の依頼検査数も同様の傾向が見られたが陽性率は 2.1%と低かった。PC-HLA 交差適合試験の検査数も横ばいであり陽性率は 0.05%と低値であった。

臍帯血移植前患者の抗 HLA 抗体検査の依頼件数は年々増加しており、3 年間ともクラス I の陽性件数の方がクラス II の陽性件数より多かった。

シンポジウム (抗 HLA 抗体の意義と治療戦略)

S-3 (造血幹細胞移植)

造血幹細胞移植における HLA 抗体の臨床的意義

葉名尻 良

名古屋大学医学部附属病院 血液内科

造血幹細胞移植療法の進歩や支持療法の発達により、HLA 不適合移植の実施件数が増加し、それに伴い、移植前にレシピエントが有するドナー特異的 HLA 抗体(DSA)の存在が生着不全(移植片拒絶)の原因となることが明らかとなってきた。とくに臍帯血移植では、生着不全が 10-20%で認められることが大きな問題点であるが、その一因として、DSA の関与が報告されている。2010 年に、HLA ミスマッチ臍帯血移植において DSA 保有症例では、HLA 抗体陰性および DSA 陰性症例と比較し、好中球と血小板回復が有意に遅延し生着不全となるリスクが高いことが報告され、現在は DSA を含まない臍帯血ユニットが選択されている。

我々は、臍帯血移植における移植片拒絶の発症機構を、液性免疫および細胞性免疫の両者から明らかにするために、移植前に DSA を有する臍帯血移植片拒絶症例の臨床検体を用いて詳細な解析を行った。この症例は、移植前および拒絶時の血清よりドナー不適合 HLA である HLA-B*54:01 に対する DSA が検出され、生着不全に液性免疫が関与したことが考えられたが、驚くべきことに、拒絶時の患者末梢血より、HLA-B*54:01 を認識する CD8+ T 細胞クローンも限界希釈法により分離・同定することが可能であり、細胞性免疫の影響も示唆された。実際に、次世代シーケンサーを用いた T 細胞受容体の網羅的解析による同種反応性 T 細胞の動態解析をおこなった結果、移植前検体ではドナーHLA-B*54:01 反応性 T 細胞クローンが末梢血 T 細胞中わずか 0.007%の割合であったが、拒絶時には末梢血 T 細胞中 9.9%の割合にまで増大しており、生着不全に関与したと考えられた。さらに、HLA 抗体を有する複数症例で検討した結果、HLA 抗体が存在する場合には、同一 HLA に対する特異的 T 細胞も存在する可能性が考えられた。すなわち、免疫学的な生着不全では HLA 抗体だけではなく、同一 HLA 特異的 T 細胞も協働して関与していると考えられる。

近年、移植後シクロホスファミド(PTCy)を用いた HLA 半合致移植(ハプロ移植)の実施が増加しており、再度 HLA 抗体の意義について注目を集めている。PTCy での HLA 半合致移植において、どの程度の MFI までであれば許容されるかなど臨床的な意義は不明であり、今後さらなる検討が必要である。

シンポジウム (抗 HLA 抗体の意義と治療戦略)

S-4 (肝臓移植)

Rituximab 脱感作療法による既存抗ドナー抗体陽性肝移植の治療戦略

栗真人^{1,2}、吉川潤一¹、倉田信彦¹、城原幹太¹、小倉靖弘¹名古屋大学医学部附属病院 移植外科¹名古屋大学大学院医学系研究科 移植・内分泌外科学講座²

肝移植における既存抗ドナー抗体(DSA)の重要性が近年注目されている。肝移植領域においては、既存 DSA 陽性は、antibody-mediated rejection(AMR)や acute/chronic rejection のリスクを上昇させるとされている。graft survival や生存率に関しては、既存 DSA 陽性は生存率を悪化させた、あるいは影響なかったという報告の両方が散見される。線維化の進行についても関与が示唆されている。一方、既存 DSA 陽性患者に対しての rituximab 脱感作療法は、graft survival の改善や rejection の低下をもたらすと報告がある一方、rejection を減らさない、感染リスクを上昇させるといった報告もあり、さらなる情報の蓄積が必要である。また、既存 DSA 陽性であっても AMR を発症しない症例も多く、肝移植領域における既存 DSA 陽性の臨床的意義はまだ不明な点も多い。当科では 2012 年 11 月から術前 HLA 抗体スクリーニング検査を実施し、陽性の場合には同定検査を追加している。2014 年 10 月からは既存 DSA 陽性症例には rituximab 500mg/body 投与による脱感作療法プロトコルを導入している。今回、2014 年 10 月から 2020 年 5 月までに当院で施行した患者を対象に、術後の既存 DSA の推移と肝生検で AMR の有無の評価を行った。術後の免疫抑制は、FK506、ステロイド、MMF の 3 剤を基本とした。150 例中、22 例(14.7%)で既存 DSA が確認され、そのうち 17 例で rituximab 脱感作療法を移植術前 1-21 日目に行った。肝移植後に行った protocol 肝生検では全例とも AMR の発症は認めなかった。経時的な既存 DSA の変化を見ると、術後 class-I DSA は急速に消失するのに対して、class-II DSA は緩徐に減少した。一方、rituximab 脱感作療法を施行しなかった 5 例についても、周術期の rituximab の投与および血液浄化療法はなく、3 剤による術後免疫抑制療法で術後 3 ヶ月頃には DSA は消失し、AMR の発症も認めなかった。Rituximab 脱感作療法は、既存 DSA 陽性の肝移植に有効であったが、脱感作療法なしでも問題なく経過した症例もあり、さらなる検討が必要である。

シンポジウム (抗 HLA 抗体の意義と治療戦略)

S-5 (腎臓・膵臓移植)

当院における腎移植、膵移植症例の移植後抗 HLA 抗体および DSA 陽性率の比較

伊藤泰平、剣持敬、栗原啓、會田直弘

藤田医科大学 医学部 移植・再生医学

<背景>膵移植患者の多くは 1 型糖尿病に慢性腎不全を合併しており、膵腎同時移植と腎移植後膵移植が 95%以上を占める。したがって、免疫抑制療法など、腎移植と共通したプロトコールで実施されるが、一方で糖尿病罹患歴が長いなど、腎移植患者と異なる背景を持ち、移植後の経過が大きく異なることもある。当科で施行した膵移植と腎移植症例の免疫学的な臨床経過を比較検討した。

<方法>2008 年から藤田医科大学で膵移植、腎移植を受けた患者のうち、6 ヶ月以上が経過し、かつ術後の HLA 抗体スクリーニングを施行された膵移植 66 例(PTx 群)、腎移植(KTx 群)109 例の患者背景、拒絶反応合併率、抗 HLA 抗体および DSA 陽性率を比較検討した。

<結果>移植時年齢の中央値は、KTx 群が 52 歳であるのに対し、PTx 群は 44 歳と有意に若かった。KTx 群の内、2 例(1.8%)のみが献腎移植であったのに対して、PTx 群の 65 例(98.5%)は脳死下移植であった。KTx 群の約 40%が透析導入前移植であったのに対して、PTx 群のほとんどが透析歴を有し、その中央値は 5.5 年であった。術前の CMV-IgG 陰性率は KTx 群が 12%に対して、PTx 群で 18%であり、また PTx 群の一部ではサイモグロブリンを導入療法に使用することもあり、移植後の CMV 抗原陽性率は KTx 群で 46%に対して、PTx 群で 79%と有意に高かった。このように膵移植後は CMV 感染を始めとした合併症も多く、MMF 減量を始めとした免疫抑制剤の調整を要することも多かった。そのため、移植後抗 HLA 抗体および DSA 陽性率は KTx 群でそれぞれ 20.5%、0%であったのに対して、PTx 群では 44.9%、20.4%と有意に高頻度であった。結果、PTx 群で DSA 陽性症例は陰性症例と比べ、膵グラフト生着率が有意に低かった。

<結語>膵移植後は移植後 DSA 陽性率が高く、膵グラフト生着に影響していた。膵移植では合併症も多く、免疫抑制剤調整を含めたより注意深い周術期管理が必要であると考えられた。

特別講演

抗 HLA 抗体陽性患者に対する脱感作治療の実際

石田 英樹（東京女子医科大学 移植管理科 泌尿器科 教授）

抗ドナー抗体が関与する拒絶反応は、急性細胞性拒絶反応とは異なり移植腎喪失という悲劇的な結末の可能性を伴うハイリスクな病態である。移植腎生検において傍毛細血管領域への微慢性の C4d の沈着、血管炎および糸球体炎などが観察され、患者の血清中には抗ドナー抗体が検出される。治療戦略としては、抗ドナー抗体の除去および抗体産生の抑制である。現時点での具体的な選択肢としては、血漿交換療法(血液吸着)、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェティール、大量ガンマグロブリン療法、抗 CD20 抗体(リツキシマブ)および脾臓摘出などが報告されており、各施設間によってこれらの組み合わせや投与量は異なるものの、クロスマッチ陽性患者を陰性化(脱感作)させ、移植し透析離脱に導くことに成功している。さらに近い将来、より B 細胞を選択的に抑制したり、選択的 T 細胞活性阻害剤も脱感作療法の新たな選択肢として臨床の場に登場するかもしれない。

このような高感作患者に対し脱感作目的に移植前にガンマグロブリンを大量投与することが 2019 年 12 月に保険収載された。この項では現在、術前に抗 HLA 抗体陽性患者に対して行われている抗体検出の方法の実際、および抗体を脱感作するための治療戦略のそれぞれについて概説し、最後に当科で行われているガンマグロブリンの大量投与を中心とした脱感作療法の実際についてお話したい。