
秋田大学における移植前 抗HLA抗体陽性レシピエントの治療成績

沼倉一幸、高山孝一郎、伊藤隆一、鈴木直子、奈良健平、米田真也、小原 崇、
井上高光、成田伸太郎、堀川洋平、土谷順彦、佐藤 滋*、羽瀨友則
秋田大学大学院医学系研究科医学専攻 腫瘍制御医学系腎泌尿器科学講座
秋田大学医学部 腎置換医療学講座*

Outcome of recipients with anti-HLA antibodies after kidney transplantation at Akita University

Kazuyuki Numakura, Koichiro Takayama, Ryuichi Itoh, Naoko Suzuki,
Taketoshi Nara, Shinya Maita, Takashi Obara, Takamitsu Inoue, Shintaro Narita,
Yohei Horikawa, Norihiko Tsuchiya, Shigeru Satoh*, Tomonori Habuchi
Department of Urology and Renal Replacement Therapeutic Science*
Akita University Graduate School of Medicine

<はじめに>

移植腎の生着率は免疫抑制剤の進歩などで向上し、1年生着率は98%以上、5年生着率は95%以上と優れた成績が報告されている¹⁾。しかし、術後早期に起こる液性拒絶によって移植腎喪失に至る症例も、依然として経験する²⁾。

1980年代になってから白血球抗原 (Human leukocyte antigen: HLA) の構造が明らかになり、移植成績とHLAおよびリンパ球混合試験 Mixed lymphocyte reaction (MLR) の関係が調べられてきた。現在は、移植希望患者のすべてにHLA-DNA typing、MLRが行われ、特に献腎移植の場合は、日本臓器移植ネットワークにおける待機患者のリストアップの順番は血液型およびHLA型によって決定される。

一方、欧米では待機患者のリストアップの順番に1980年代よりPanel reactive antibody (PRA) の結果を反映させている。HLAが表面にコーティングされているビーズを用いて、HLA class I 抗原、class II 抗原に対する抗HLA抗体がレシピエント血清中に存在しているか否かを術前に調べ、抗体陽性患者はリストの順番が下位に位置される。一般的にPRAが陽性となる、いわゆるhigh responderは輸血、妊娠、感染、移植などの抗原に暴露された既往歴のある患者が多いとされている³⁾。HLAやMLRがドナー、レシピエント間の細胞性免疫能を調べているのに対し、PRAは液性免疫能の評価である。また、MLRやFlow cytometric crossmatch (FCXM)は、ドナー特異的な抗ドナー抗体の検出を目的としているのに対し、PRAはHLA class I 抗原、class II 抗原に対する非特異的な抗体を検出している。

最近の報告では、腎移植において、術前の抗HLA抗体陽性は、ドナー特異的な抗体でなくても、術後に液性拒絶を起こしやすく、その後の移植腎生着率にも影響をおよぼすとの報告がある^{4,5)}。

今回、私たちはPRAを用いて、移植前の抗HLA抗体の有無を調べ、移植腎予後との関連について検討したので報告する。

<対象>

2006年6月から2011年2月までに、当科で生体腎移植を行った97例の慢性腎不全患者に対し、移植前にPRA法で抗HLA抗体の有無を調べた。

<免疫抑制療法>

対象症例は、全例同一の4剤併用免疫抑制療法を行った。具体的な薬剤は、カルシニューリンインヒビター（タクロリムス）、代謝拮抗剤（ミコフェノール酸モフェチル）、ステロイド（メチルプレドニゾロン）、抗CD25モノクローナル抗体（バシリキシマブ）である（図1）。ABO血液型不適合移植および二次移植など液性拒絶の高危険群では、これらに加えて、術前にrituximabでB細胞の除去を、二重膜濾過血漿交換（DFPP）および血漿交換（PEx）で抗体の除去を行った。

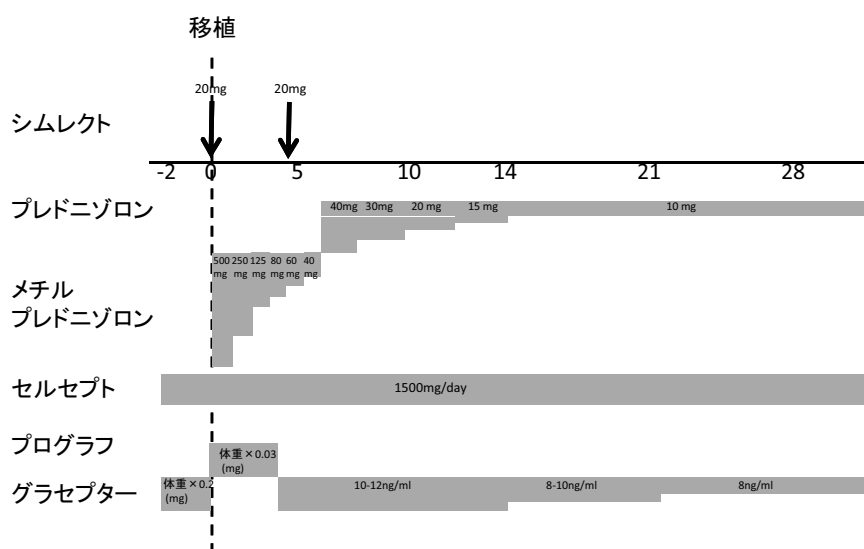


図1 免疫抑制プロトコール

<方法>

抗HLA抗体の検出は、移植前にレシピエント血清を用いてPRA screening kitを使用し行った。判定基準は、反応曲線が陰性コントロールと比較し10%以上シフトしたもの、または二峰性あるいは多峰性のものを陽性と判定した。

PRAの結果に基づき、レシピエントを抗HLA抗体陽性と陰性の二群に分け、臨床的特徴、腎機能および生着率を比較検討した。

<結果>

解析を行ったレシピエント97例で、移植前に抗HLA抗体陽性は15例（15.5%）であった。そのうちclass Iのみ陽性9例、class IIのみ陽性2例、class Iおよびclass IIの両方が陽性なのは4例であった（表1）。PRAと同時にFCXMを行っているが、二群間でFCXM陽性率に有意な相関はなかった。抗体陽性レシピエントの感作要因は、妊娠6例、二次移植3例および不明6例で、感作要因が輸血と考えられる症例はなかった。抗体陽性レシピエントでは、液性拒絶の発症率とBKウイルス感染症の発症率が有意に高かった（表1）。

表1 抗HLA抗体陽性および陰性レシピエント背景

抗HLA抗体	陽性 15例 (15.5%)	陰性 82例	p
年齢	47.4±12.3	43.8±13.9	0.353
HLA mismatches	2.67±1.72	2.94±1.88	0.600
PRA classIのみ	9		
classIIのみ	2		
両方	4		
FCXM B cell	8	44	0.826
T cell	4	9	0.122
感作要因	妊娠6, 二次移植3, 不明6		
ABO不適合	4	12	0.642
急性拒絶	6	24	0.647
液性拒絶	4	0	<0.001
CMV感染症	3	9	0.697
BKV感染症	3	0	<0.001

HLA: heuman leukocyte antigen, PRA: panel reactive antibody, FCXM: flowcyto-metric crossmatch
CMV: cytomegalovirus, BKV: BK virus

移植腎の5年生着率は抗体陽性レシピエント87.5%、陰性レシピエント95.5%であり、生着率に差はなかった（Log-rank p=0.357、図2）。抗体陽性レシピエントでGraft lossを一例経験したが、液性拒絶およびそれに引き続きBKウイルス感染が起こった症例であった。

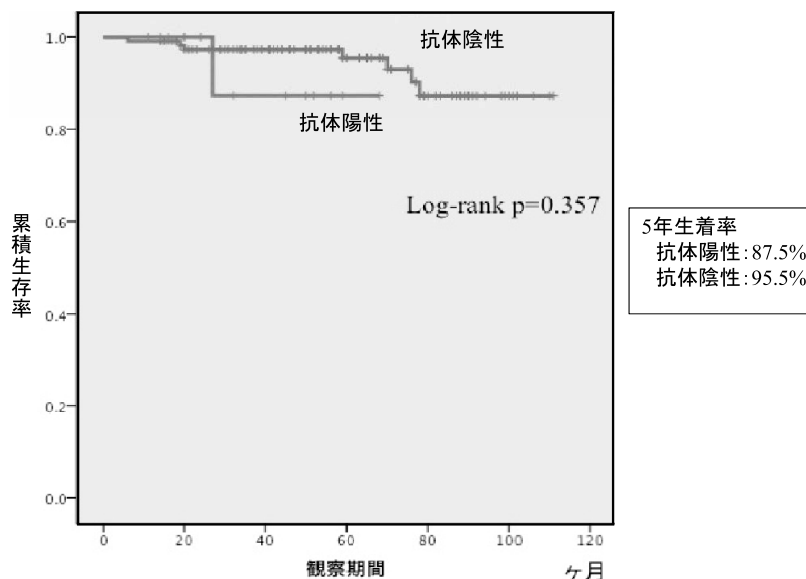


図2 移植腎生着率

抗体陽性レシピエントの移植後の腎機能を図に示すが、おおむね良好に推移している（図3）。

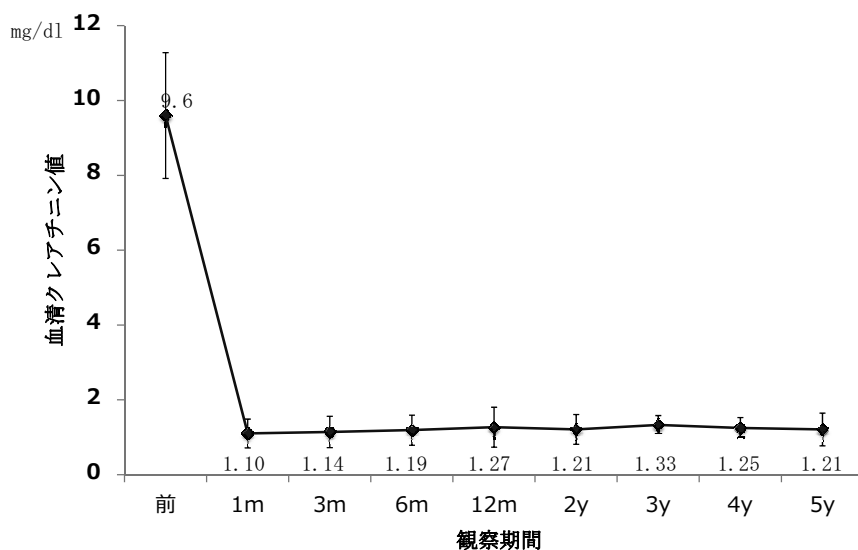


図3 抗HLA抗体陽性レシピエント腎機能

<考察>

腎移植の1年生着率が98%を越えた現在でも、移植後1週間前後あるいは数ヶ月後に拒絶が起こることがある²⁾。このような拒絶の原因は液性免疫による抗体関連型拒絶(液性拒絶)であることが多い²⁾。免疫抑制剤の進歩により、T細胞による細胞性拒絶はほぼ克服されたが、B細胞系により惹起される液性拒絶をいかに防ぐか、また、拒絶が起きた際の治療をどうするかは重要な問題である。液性拒絶は治療法が限られており、特に液性拒絶の一つである促進型急性拒絶が起きると移植腎喪失という重大な状態に陥ることもある。

当科では液性免疫の評価として、2006年PRAを導入した。PRAはMLRやFCXMに比べ、市販されているビーズを用いて凍結保存血清を利用できること、同時に複数の検体を処理できること、レシピエントの血液のみで検査できることなど利点が多い。反面、高価であることなどから、日本ではまだ取り入れている施設もある。また、MLRやFCXMでは抗HLA抗体以外のnon-HLA抗体(抗血管内皮細胞抗体など)の検出が可能であるのに対し、PRAではリンパ球を直接あつかわないため、これらの抗体の検出はできないなど、各測定法には長所、短所がある。

今回の検討では、レシピエント97例中、抗HLA抗体陽性は15例(15.7%)と、国内の他施設からの報告と同程度であった⁶⁾。一般にclass I抗体は移植および輸血によって産生されることが多いとされているが、今回の検討では輸血が原因となった症例はなかった。

抗体陽性レシピエントにのみ液性拒絶を4例認めた。液性拒絶の治療は抗体除去が主であり、免疫グロブリン静注(IVIG)、DFPPおよびPExが効果があるとされる。IVIGの作用機序として、抗イディオタイプ抗体による中和作用、B細胞とT細胞の増殖阻止の結果としての抗体産生阻止、血管内皮細胞の増殖阻止、B細胞のアポトーシスの誘導などが考えられている。今回経験した4例も全てにIVIGおよびPExを行っているが、うち3例ではBKウイルス感染症が液性拒絶に引き続き発症し、1例は最終的にグラフトロスに至っている。これは液性拒絶に対する予防または治療により免疫抑制が過剰となりBKウイルス感染を助長してしまった可能性がある。免疫学的に高危険群に対

してはより慎重な経過観察と早期の治療が必要と思われた。

今回の症例の中には、4例のABO血液型不適合症例が含まれている。しかし、いずれも手術後の抗血液型抗体価は低値で推移しており、抗血液型抗体は関与していなかったと考えている。

移植前に抗HLA抗体が陽性だとグラフトロスに陥る確立が高いとする報告があるが⁵⁾、一方で、液性拒絶の頻度は高いが早期の診断および治療がグラフト予後を改善するとの報告もされている^{7,8)}。今回の私たちの検討では、抗体陽性レシピエントと陰性レシピエントとでは生着率に差はなく、移植腎予後は良好であった。また、抗体陽性レシピエントの腎機能も良好に推移しており、抗HLA抗体陽性であっても移植は十分に可能と考えられた。

当科では、MLR、PRAおよびFCXMは行っているが、抗HLA抗体がドナー特異的(DSA)であるかどうかは調べていない。今後は、抗HLA抗体およびDSAの有無、量をモニタリングし、腎機能の推移および移植腎病理との比較により適切な免疫抑制と治療を行うことが必要と考えている。

<結語>

当科における移植前の抗HLA抗体陽性レシピエントについて検討した。1例がグラフトロスとなってしまったが、移植腎の生着率および腎機能は良好であり、十分な準備と経過観察により腎移植は可能と考えられた。

文 献

- 1) 日本臨床腎移植学会：腎移植臨床登録集計報告(2011)-2・2010年実施症例の集計報告(2)、移植46：507-523, 2011.
- 2) Takeda A, Uchida K, Haba T, et al: Acute humoral rejection of kidney allografts in patients with a positive flow cytometry crossmatch (FCXM). Clin Transplantation 14 (Suppl. 3): 15-20, 2000.
- 3) Mahanty HD, Cherkh WS, Chang GJ, et al: Influence of pretransplant pregnancy on survival of renal allografts from living donors. Transplantation 72: 228-232, 2001.
- 4) Hourmant M, Cesbron-Gautier A, Terasaki PI, et al: Frequency and clinical implication of development of donor-specific and non-donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 16: 2804-2812, 2005.
- 5) Susal C, Dohler B, and Opelz G: Presensitized kidney graft recipients with HLA class I and II antibodies are at increased risk for graft failure: A collaborative transplant study report. Human Immunology70: 569-573, 2009.
- 6) Ishida H, Tanabe K, Furusawa M, et al: Evaluation of flow cytometric panel reactive antibody in renal transplant recipients – examination of 238 cases of renal transplantation. Transpl Int 18: 163-168, 2005.
- 7) Thielke JJ, West-Thielke PM, Herren HL, et al: Living donor kidney transplantation across positive crossmatch; the university of Illinois at Chicago experience. Transplantation 87: 268-273, 2009.
- 8) Gloor J and Stegall MD: Sensitized renal transplant recipients: current protocols and future directions. Nat Rev Nephrol 6: 297-306, 2010.