

第3回 東海北陸 HLA 研究会抄録集

日時：2019年7月14日（日）（午後2時～）

会場：名古屋第一赤十字病院 内ヶ島講堂

〒453-8511 名古屋市中村区道下町3丁目35番地

（TEL: 052-481-5111（代表））

当番世話人：宮村 耕一（名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター センター長）

研究会事務局：愛知医科大学医学部 腎移植外科 内

当番世話人基調講演

臓器移植, 造血細胞移植, 逆の視点, 共通の視点から

宮村 耕一

名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター

臓器移植と造血幹細胞移植が本邦に導入されてからおよそ半世紀の歴史がある。臓器移植は患者側の同種免疫による反応による移植臓器の拒絶が、造血幹細胞移植では移植されたドナー免疫細胞の同種免疫による移植片対宿主病 (GVHD) が最大の問題となり、それをいかにコントロールするかが最も大きなテーマとして進歩してきた。ここには共に Calcineurin Inhibitor の導入による大きな進展があった。一方腎移植で起こる拒絶のミラー現象である腎臓の GVHD がほとんど起こらないのは不思議である。このような免疫抑制状態の中で行われる両移植は共に感染症の克服が次の大きな問題であった。アデノウイルス 11 型による腎移植後の出血性膀胱炎の報告後、当院においても造血幹細胞移植後に起こることの証明に繋がった。さらに免疫抑制剤を始めとする治療関連毒性への対応も共通した課題である。ドナー選択においては、造血幹細胞移植においては健康なドナーからのみ行われるが、臓器移植は欧米に比較するとはるかに少ないが、死体臓器から移植を行えるところに特徴がある。また HLA のバリアも臓器移植と、造血幹細胞移植では異なる。

限られたドナーという制限のある臓器移植では HLA 不適合でも積極的な移植を行ってきたが、造血幹細胞移植では当初より遺伝学的に完全に一致した同胞ドナーから行われたように、できる限り HLA を合わせていくように努力した。その延長上にあるのが骨髄バンクであり、現在 50 万人のドナーが登録され、多くの場合 HLA 適合ドナーを得ることができる。近年造血幹細胞移植では HLA のバリアを超えた試み、DSA への対応については臓器移植から学ぶことが多い。両移植に必要な MMF の保険適応は臓器移植で早く認められ本邦へ導入され、これを臨床研究で使うことにより造血幹細胞移植の発展を陰で支えてきたが、最近になって造血幹細胞移植でも正式に使えるようになった。遺伝子増幅検査により診断とフォローが必要な感染性疾患は多々あるが、これらに対しては両学会が協力して保険承認を得るべきであろう。このように、臓器移植を中心とした学会である日本移植学会と造血幹細胞移植の学会である日本造血幹細胞移植学会が協働して解決する問題は多く、本研究会の役割も大きい。

特別講演

移植免疫と HLA

森島 聡子

琉球大学大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科)

同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) では、HLA の不適合は重症 GVHD の発症リスクとなり、移植成績に多大な影響を及ぼす。GVHD の原因となる HLA のバリアを克服するために、大規模な患者とドナーの臨床情報及び HLA のータが整備されている非血縁者間造血幹細胞移植

(UR-HSCT) を中心に解析が行われてきた。日本骨髄バンクの解析では、HLA class I アリルの不適合及び HLA-DRB1 と DQB1 が同時に不適合の場合に重症急性 GVHD と死亡のリスクになる。HLA-DPB1 不適合は、生存には影響しないが白血病再発が減少する (Blood. 2015;

125: 1189–1197)。

最近、イギリスからは UR-HSCT を施行された患者とドナーの HLA 遺伝子の全領域の解析をレトロスペクティブに行い、従来の HLA タイピングでは判明しなかった不適合が移植後の生存に影響する可能性が報告された (Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25: 443–450)。我々は、HLA-DPB1 遺伝子のエキソン 3 から 3'UTR の高度に保存された領域が急性 GVHD と関係することを報告した (Blood. 2018; 131: 808–817)。今後日本人間の UR-

HSCT においても、非コード領域も含めた HLA class I, class II 遺伝子の多型情報の意義を検証する必要がある。

さい帯血移植では HLA2 抗原不適合移植まで許容され、近年 GVHD 予防法を工夫することで HLA 半合致移植も安全に実施可能であることが示されている。臓器移植においては、拒絶方向の免疫制御が重要であるが、allo-HSCT と比べて HLA のバリアは低い。本講演では移植免疫における HLA の意義について、発表者の研究成果や最近の知見も含めて紹介したい。

一般演題 O-1

肝移植症例における HLA eplet ミスマッチの影響 既存抗ドナー抗体陽性症例からの検討

○吉澤 淳¹⁾²⁾, 菱田 理恵³⁾, 万木紀美子³⁾, 小倉 靖弘¹⁾, 上本 伸二²⁾

¹⁾名古屋大学医学部附属病院 移植外科

²⁾京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科/小児外科

³⁾京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部

【目的】HLA に対する抗体の認識するエピトープに注目して、eplet のミスマッチ数 (MM) と腎移植の成績についての報告がされている。今回、我々は、術前 DSA 陽性肝移植症例について、epilet MM と術前 DSA および、拒絶反応への影響を検討した。

【方法】2010 年から 2015 年に京都大学で施行した肝移植症例のうち、Luminex 法で既存 DSA 陽性 29 例を対象とした。HLA matchmaker を用いて eplet MM を算定した。HLA Class I DSA 陽性症例は 12 例、HLA-DR DSA 陽性症例は 8 例、HLA-DQ DSA 陽性症例は 3 例、HLA Class I と DR に DSA 陽性症例は 3 例、HLA Class I, DR, DQ に DSA 陽性症例は 3 例であった。

【結果】eplet MM と既存 DSA : HLA Class I eplet MM と HLA Class I DSA ($p=0.57$)、および HLA-DQ eplet MM と HLA-DQ DSA について有意な相関は認めなかった。 $(p=0.82)$ HLA-DR eplet MM と HLA-DR DSA に相関あり。

$(p=0.467)$ epilet MM と拒絶反応 : 急性細胞性拒絶反応 (ACR) 症例は 10 例。HLA Class I eplet MM と有意な相関があり ($p=0.0071$)、HLA-DR+DQ の eplet MM と有意な相関を認めた。 $(p=0.0428)$ 一方、HLA-DR eplet MM および HLA-DQ eplet MM には相関を認めなかった。 $(p=0.446, p=0.062)$ また、抗体関連型拒絶反応 (AMR) は 6 例。Epilet MM と AMR に有意な相関は認めなかった。HLA-Class I, DR, DQ に対する DSA と ACR よび AMR に相関は認めなかった。

【考察】既存 DSA 陽性症例において、DSA と eplet MM に相関があった。De novo DSA と eplet MM との相関についても今後検討が必要である。今回検討した、前感作があり、拒絶を起しやすいと考えられる症例で、eplet MM と拒絶反応に相関があった。肝移植においても eplet MM と拒絶反応の発生および予後の検討が必要である可能性が示唆された。

一般演題 O-2

さい帯血移植における HLA ホモ接合ハプロタイプを有するさい帯血の生着と急性 GVHD へのリスク：同種 iPSC 移植・バンキングへの示唆

森島 泰雄¹⁾²⁾, 森島 聡子³⁾, 村田 誠⁴⁾, 有馬 靖佳⁵⁾, 内田 直之⁶⁾, 杉尾 康浩⁷⁾, 高橋 聡⁸⁾,
松橋 佳子⁹⁾, 鬼塚 真仁¹⁰⁾, 衛藤 徹也¹¹⁾, 熱田 由子¹²⁾, 福田 隆浩¹³⁾, 一戸 辰夫¹⁴⁾,
加藤 俊一¹⁰⁾, 諫田 淳也¹⁵⁾

¹⁾ 中部さい帯血バンク

²⁾ 愛知医科大学

³⁾ 琉球大学医学部

⁴⁾ 名古屋大学医学部

⁵⁾ 神戸神鋼病院

⁶⁾ 虎ノ門病

⁷⁾ 北九州市立医療センター

⁸⁾ 東京大学医科学研究所

⁹⁾ 川崎医科大学

¹⁰⁾ 東海大学医学部

¹¹⁾ 浜の町病院

¹²⁾ 日本造血細胞移植データセンター

¹³⁾ 国立がん研究センター

¹⁴⁾ 広島大学原爆放射線医科学研究所

¹⁵⁾ 京都大学医学：日本造血細胞移植学会 HLA ワーキンググループ

【背景と目的】 HLA ホモ接合体のハプロタイプ（ホモ HP）を有する iPSC 細胞からの移植が試みられている。さい帯血移植はこの iPSC 細胞移植の生着度を検証する良いモデルになる可能性がある。そこで、わが国のさい帯血バンクを介した単一さい帯血移植 5017 症例で、HLA-A ~ DRB1 ホモ HP ドナーの末梢血好中球の生着ならびに急性 GVHD の発症を解析した。

【方法】 Competing risk regression 法を用い臨床変数で調整した。

【結果】 1. ドナーホモ・患者ヘテロの組み合わせが 38 組見出された。HLA アレルの不適合数は HVG 方向は全例で 0 で、GVH 方向は 1 アレル不適合が 14 症例、2 不適合が 5、3 不適合が 19、4 不適合 1 であった。全例が好中球 500/cmm 以上に到達し、II 度以上と III 度以上の GVHD は 38 例中それぞれ 17 例と 3 例に発症した。

HLA 適合ドナーヘテロ・患者ヘテロの組み合わせ（n=236）に比べ生着は HR 1.18 p=0.2585 とほぼ同じで、II 度以上 GVHD の HR は 1.69 p=0.065 と高い傾向にあった。2. ドナーホモ・患者ヘテロの HLA HP を見ると、ドナー HP は 39 例中 37 例が conserved extended haplotype (CEH) として HLA 領域が高度に保存されている日本人特異的な HP（HP-1 n=18, HP=2 n=8, HP=3 n=7, HP-4 n=3, HP-5 n=1）であり、患者のヘテロ HP の一つはドナーのホモ HP を共有していた。また、この 39 ペアーは KIR ligand 適合の組み合わせであった。

【まとめ】 ドナー HLA ホモ・患者 HLA ヘテロは全例生着していることから、HLA ハプロタイプホモ iPSC 移植で生着不全のリスクは高くないと推測された。また、CEH を有する患者がホモ HP iPSC 細胞を得られやすいことが判明した。

一般演題 O-3

腎移植後 de novo DSA 産生を予測し得る、ドナー HLA 由来ペプチドと
レシピエント HLA class II の複合体の検討

友杉 俊英¹⁾, 岩崎 研太²⁾, 坂本慎太郎³⁾, 神田亜希子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⁾

¹⁾名古屋第二赤十字病院 移植内科・移植外科・内分泌外科

²⁾愛知医科大学 腎疾患・移植免疫学寄附講座

³⁾名古屋第二赤十字病院 医療技術部臨床検査科

⁴⁾愛知医科大学 腎移植外科

抗原提示細胞による、ドナー HLA 由来抗原ペプチドの提示は、de novo DSA (dnDSA) 産生の最初のプロセスである。近年ある特定の HLA class II とペプチドから成る複合体が、それを認識する CD4 陽性 T 細胞を活性化、もしくは制御性 T 細胞を介して抑制することで、その後の抗体産生に影響を及ぼすことが示された。本研究では、de novo DSA 産生に影響を及ぼし得る donor-HLA-derived peptide and recipient HLA class II complexes (pHLAs) が存在すると仮定し、統計学的手法で検証した。当院および愛知医科大学にて実施した生体腎移植症例 536 例に対して、PIRCHE-II アルゴリズムを用いて pHLAs を各ドナー、レシピエントのペアでシミュレーションし、統計学的手法から dnDSA 産生に影響を及ぼし得る pHLAs を探索した。dnDSA 陽性群 (n=115) では、dnDSA 陰性群 (n=421) と比較して多くの pHLAs がシミュ

レーションされた。(PIRCHE-II score 256.9±142 vs 206.0±140, p<0.05)。pHLAs のうち DRB1*12:01/SFTVQRRVQPKVTY (recipient HLA class II/donor-HLA-derived peptide) は dnDSA 陽性群で多く (p=0.002), de novo DSA 産生に影響を及ぼしている可能性が示唆された。一方で DRB1*13:02/VVNITWLSNGHAVTE は dsDSA 陰性群で多く (p=0.011), de novo DSA 産生抑制に関与している可能性が示唆された。〈考察〉 Goodpasture 症候群の知見にて、特定の HLA class II と自己抗原ペプチドから成る複合体が、制御性 T 細胞を優位に活性化し、抗体産生を抑制することが示された。腎移植においてもこのような現象が確認できれば、新たな治療法の開発へとつながる。今後は症例数を更に重ね、in vitro においても pHLAs がレシピエント CD4 陽性 T 細胞の活性に影響を及ぼし得るか検証していく。

一般演題 O-4

当院における腎移植術前フローサイトメトリークロスマッチの精度管理の試み

丸山美津子¹⁾, 西川 晃平²⁾, 橋口 裕樹³⁾, 松本 剛史¹⁾, 大石 晃嗣¹⁾

¹⁾三重大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部

²⁾三重大学医学部附属病院 腎泌尿器外科

³⁾福岡赤十字病院 移植センター

【緒言】当院は生体腎移植術前の組織適合性検査として、2015年11月までは HLA Typing のみ実施していた。しかし、抗体陽性例などの症例に迅速に対応するため、院

内でのフローサイトメトリークロスマッチ (FCXM) および HLA 抗体検査を実施できる体制を確立してほしいとの要望があり検査を開始した。FCXM には標準方法

が存在せず、精度管理の方法や Cut off 値も施設によって様々であった。そこで、FCXM の院内で実施するとともに、外注検査が可能な福岡赤十字病院（以下、福岡と省略）にも検査依頼し、精度管理を行うこととした。【方法】2016年2月から2018年11月までに術前検査目的に施行した43回のFCXMを対象とした。前期21回、後期22回に分け、福岡の結果を基準として感度・特異度を解析した。【結果】当院陰性で福岡陽性であったのは、前期4回・後期0回であり、感度は前期42.9%・後期100.0%であった。また、当院陽性で福岡陰性は、前期

0回・後期3回であり、特異度は前期100.0%・後期77.3%であった。【考察】感度は前期より後期が高くなっているが、逆に特異度は低下していた。手技の向上および、二次抗体の保存方法や試薬の変更などが原因として考えられた。FCXMの結果は、手技や試薬の変化で変化しやすく、制度管理が重要であると考えられた。更に、FCXMの判定にはHLA TypingやHLA抗体検査の結果、それらの組織適合検査の特性や限界を踏まえ総合的に評価することが重要である。

一般演題 O-5

再生不良性貧血に対する非血縁者間同種骨髄移植後に EBV 関連リンパ増殖疾患を発症した一例

宮尾康太郎¹⁾，加藤 智則¹⁾²⁾，小原 史也¹⁾，茂木 健太¹⁾，若林 浩也¹⁾，横田 裕史¹⁾，桑野史穂美¹⁾，
竹内 裕貴¹⁾，澤 ひとみ¹⁾，稲垣裕一郎¹⁾，澤 正史¹⁾

¹⁾ 愛知県厚生連安城更生病院 血液・腫瘍内科

²⁾ トヨタ記念病院 血液内科

やや重症以上の成人再生不良性貧血（AA）で抗ヒト胸腺グロブリン（ATG）などの免疫抑制療法が奏功しない場合、同種造血幹細胞移植が考慮される。この場合、生着を向上し移植片対宿主病（GVHD）発症を抑制するためATGを用いた強力な免疫抑制を伴う移植前処置が選択される。一方ATGを用いた前処置は移植後リンパ増殖性疾患（PTLD: post-transplant lymphoproliferative disorders）発症リスクである。PTLDはEpstein-Barr virus（EBV）が再活性化し、感染したB細胞が腫瘍性増殖を来し致命的な移植後合併症である。本症例は41歳女性、ATGおよびシクロスポリンによる免疫抑制療法が無効で、HLA8/8座遺伝子型一致の非血縁者ドナーより同種骨髄移植を実施した。移植前処置はフルダラビン、シクロフォスファミドおよびATG（15 mg/kg）にて行い、移植後20日目に好中球生着、末梢血キメリズム100%ド

ナータイプを確認した。しかし移植後56日目にEBV-DNAが 3.0×10^3 copy/mlに増加した。同時期に抗菌薬不応性の発熱および増悪する肝脾腫、CD20陽性のクローナルな末梢血異型リンパ球増加を認めておりPTLDと診断した。プレドニゾロンに加え移植後62日目にリツキシマブを投与したが病勢改善なく、69日目に2回目のリツキシマブと化学療法（THP-COP療法）を行った。同日のEBV-DNAは 2.0×10^5 copy/mlに増加していた。その後病勢はさらに増悪し移植後76日目に死亡した。一般にPTLDの腫瘍細胞はドナー由来との報告が多いが、本症例にてPTLD発症後異型リンパ球出現時のキメリズムはレシピエント優位でありレシピエント由来と考える。本症例の経過から、移植前処置としてのATG至適投与量やリツキシマブ治療開始時期など検討が必要である。

一般演題 O-6

ヒト化マウスを用いたドナー特異的抗体 (DSA) 産生モデルの構築

野田 貴幸¹⁾²⁾, 岩崎 研太³⁾, 三輪 祐子³⁾, 小林 孝彰²⁾¹⁾ 愛知医科大学病院 薬剤部²⁾ 愛知医科大学 医学部 腎移植外科³⁾ 愛知医科大学 医学部 腎疾患・移植免疫学寄附講座

【目的】 Donor Specific HLA Antibody (DSA) は、抗体関連型拒絶反応の主たる原因であり、特に de novo DSA が引き金となるグラフト傷害は難治性である。早期診断・早期検出はもちろん、その治療法は現在の課題である。今回我々はヒト化マウスを用いた DSA 産生モデル構築を試みた。

【方法】 重症免疫不全である NSG マウスに、健常人由来末梢血 (PBMC) 5×10^5 - 5×10^6 cells を尾静脈より移入しヒト化マウスを作製した。ヒト細胞の生着は FCM で、マウスの生存は体重減少と脱毛を判定指標とした。HLA の異なる健常人 PBMC で複数回の感作後、IgM, IgG 量を ELISA 法で、抗 HLA 抗体を Luminex 法で測定した。

【結果】 マウス PBMC 中のヒト CD3 陽性細胞は、35 日目頃から著明に増え、GVHD 発症との関連を認めた。ヒト IgM, IgG 量は、感作 2 回以上で大幅に増加した。抗 HLA 抗体は、感作 5 回施行例で検出されたがその抗体価は血清中全 IgG 抗体量との相関はなかった。DSA は低値ながらも検出されたが、non-DSA も多く検出された。

【考察】 本実験で構築されたヒト化マウスを用いた感作実験により、DSA を検出することができた。しかし、ヒト細胞の生着・DSA 量など解決すべき課題も明らかとなった。安定した de novo DSA 産生の可能性を探る有用なモデルとするために、更なる検討が必要である。

一般演題 O-7

Unc93B1 遺伝子多型と非血縁者間造血細胞移植後転帰

内野かおり¹⁾, 水野 昌平¹⁾, 堀尾 知弘¹⁾, 水谷 元紀¹⁾, 中村 文乃¹⁾, 高杉 壮一¹⁾, 花村 一朗¹⁾, Lam Vu Quang¹⁾, 小寺 良尚¹⁾, J. Luis Espinoza²⁾, 鬼塚 真仁³⁾, 柏瀬 貢一⁴⁾, 森島 泰雄⁵⁾, 福田 隆浩⁶⁾, 土岐 典子⁷⁾, 宮村 耕一⁸⁾, 森 毅彦⁹⁾, 森下英理子¹⁰⁾, 中尾 眞二¹⁰⁾, 高見 昭良¹⁾

¹⁾ 愛知医科大学病院 血液内科²⁾ 近畿大学 血液膠原病内科³⁾ 東海大学 血液腫瘍内科⁴⁾ 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター⁵⁾ 愛知県がんセンター 血液細胞療法部⁶⁾ 国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科⁷⁾ がん・感染症センター都立駒込病院 血液内科⁸⁾ 名古屋第一赤十字病院 血液内科⁹⁾ 慶応大学病院 血液内科¹⁰⁾ 金沢大学附属病院 血液・呼吸器内科

造血細胞移植において、もっとも重要なのは HLA 適合性である。しかし、HLA 一致同胞間移植においてすら、移植後合併症は一定の確率で発症するため、非 HLA 遺伝子多型の影響も大きいと考えられている。Unc 93 homolog B1 (Unc93B1) は Toll-like receptor (TLR) 7 と TLR9 の核酸認識に関連する。さらに Unc93B1 は TLR7 と TLR9 の免疫応答バランスをもコントロールしており、自然免疫応答に重要な役割を果たしている。Unc93B1 rs308328 遺伝子多型は Unc93B1 の発現に関連することから、我々は、日本骨髄バンク協力の下、血液がん患者・ドナー 237 組を対象に、Unc93B1 rs308328 遺

伝子多型と非血縁者間骨髄移植後転帰の関連を後方視的に解析した。その結果、ドナーの Unc93B1 遺伝子多型が 3 年生存率を有意に改善させることがわかった。したがって、移植前にドナーの Unc93B1 遺伝子多型を決定すれば、最適ドナーの選択や、移植後の予後予測・早期治療介入に役立つ可能性がある。また、Unc93B1 自体が同種移植の成否に重要な役割を担っている可能性も考えられる。今後、Unc93B1 遺伝子多型の機能や同種移植後免疫構築・臓器機能における Unc93B1 の役割が解明できれば、ゲノム・分子標的治療法開発への発展も期待される。

一般演題 O-8

HLA-DQ 抗体産生後に ClassI 抗ドナー抗体の産生と尿路感染により慢性活動性抗体関連拒絶を発症した女児例

田中 一樹¹⁾, 日比野 聡¹⁾, 藤田 直也¹⁾, 小林 孝彰²⁾

¹⁾ あいち小児保健医療総合センター 腎臓科

²⁾ 愛知医科大学 腎移植外科

症例は 16 歳女児。鰓弓耳腎症候群の腎尿路奇形として左単腎症、低形成腎を合併し 9 歳で末期腎不全により腹膜透析導入した。

11 歳 6 か月時に母親をドナーとした血液型不一致 R: B (+), D: O (+), HLA 3 mismatch, CMV (R-, D-) の生体腎移植を施行し、免疫抑制療法はプレドニゾロン (PSL), タクロリムス (FK), ミコフェノール酸モフェチル (MMF), バシリキシマブで導入した。

移植後 2 年 6 か月時に Cre 上昇を認めたため移植腎生検施行し、急性 T 細胞関連拒絶を認めた。ステロイドパルス治療した後、HLA 検査を施行し HLA-DQB1 に対する抗ドナー抗体 (DSA) を MFI 24234 で認めた。抗体関連拒絶も合併していると考え血漿交換、大量 γ グロブリン療法、リツキシマブで治療した。

移植後 3 年 8 か月時に DQB1 に対する DSA の MFI は 22573 と高値のままであったが移植腎生検で拒絶を示唆

する所見は認めなかった。

移植後 4 年 1 か月時に HLA-B59 に対する新規の DSA を MFI 7133 で認め、DQB1 に対する DSA の MFI は 22573 で高値であったが移植腎機能低下は認めなかった。

移植後 4 年 2 か月、6 か月時に尿路感染症を発症し、移植後 4 年 9 か月時に腎機能低下を認め、HLA 検査を施行したところ、HLA-B59 に対する DSA は MFI 6706, DQB1 に対する DSA の MFI は 4992 と低下していた。移植腎生検で慢性活動性抗体関連拒絶 (CAAMR) を認めた。

本症例は DSA である DQ 抗体を移植後早期から認めており、経過で ClassI 抗体も加わり、感染症を契機に CAAMR 発症、DQ 抗体が移植腎に接着し MFI が低下したと考える。

この一連の経過を報告する。

一般演題 O-9

ハプロ半合致移植について

尾崎 正英, 武田健一郎, 土門 洋祐, 石際 康平, 一木 朝絵, 岡部 基人, 川口 裕佳, 大引真理恵,
松本 玲奈, 後藤 辰徳, 森下 喬允, 小澤 幸泰, 宮村 耕一

名古屋第一赤十字病院 血液内科

造血幹細胞移植は臓器移植と比較して HLA 不適合の壁が高く, HLA 不適合の移植については骨髄 (末梢血幹細胞) 移植では 1 座不適合まで, 臍帯血移植においては 2 座不適合までが, 一般臨床として行われている。一方, 血縁者間では同じハプロタイプを共有する HLA 半合致移植の試みが古くから行われてきたが, HLA が複数座異なることより, 重症の GVHD を発症するため T 細胞除去が行われてきた。近年になり, 移植後数日後に大量のエンドキサンを投与し, 同種反応性のリンパ球を患者体内から除去する post-CY という方法が行われている。

症例 1 15 歳男性, 右腎腫瘍と多発肺転移を認め, 腎臓摘出を行い, 病理で clear-renal-cell carcinoma と診断された。インターフェロン治療を受けるも, 進行したため,

東北大学倫理委員会の承認後, CY, フルダラビン, ATG, 少量全身照射の前処置後, 3 座不適合の弟より造血幹細胞移植を行った。しかし, 移植後も腫瘍は増大傾向があり, IL2 を投与したところ, 腫瘍は縮小し, その後数か月にわたり stable な状態となった。症例 2 52 歳女性。前医で汎血球減少を認め, 骨髄検査で急性骨髄性白血病と診断された。化学療法で完全寛解に至ったものの, 治療終了から 1 年で再発をきたし, 非寛解で同種移植を行なった。フルダラビン, ブスルファン, 少量全身照射の前処置後, 3 座不適合の息子より骨髄移植を行った。GVHD 予防は, 移植後 day3, 4 に大量エンドキサン, タクロリムス, ミコフェノール酸モフェチルを使用した。移植後, 完全寛解に至った。その後 2 年に渡り寛解を維持している。

一般演題 O-10

術前クロスマッチ検査の再検を要した DSA 陽性生体腎移植の 1 例

斉藤 尚二¹⁾, 丸山 彰一¹⁾, 藤田 高史²⁾, 加藤 真史²⁾, 栃木 宏介²⁾, 石田 昇平²⁾, 舟橋 康人²⁾,
松川 宜久²⁾, 後藤 百万²⁾

¹⁾名古屋大学 医学部 腎臓内科

²⁾名古屋大学 医学部 泌尿器科

症例は 64 歳女性。原疾患不明の腎不全に対して, 夫をドナーとした生体腎移植を希望して当院を受診した。3 歳時に弁膜症といわれた以外, 特記すべき既往歴はなかったが, 3 回の妊娠歴を有していた。血液型は B 適合で, HLA-A, B, DR は 5 ミスマッチであった。CDC クロスマッチは T 細胞, B 細胞ともに陰性であったが, FCXM は T 細胞陽性, B 細胞陰性であった。しかしながら, HLA 抗体同定検査では A26, B52 に対するクラ

ス I 抗体 (いずれも DSA, MFI はそれぞれ 1562 と 2254) と, DR4, DR16, DR18, DQ5, DP2, DP11 に対する複数のクラス II 抗体 (いずれも non-DSA, 一番高い MFI は DR4 で 1328) が検出されたため, High volume センターの他施設へ再度クロスマッチ検査を依頼した。結果, FCXM は T 細胞陰性, B 細胞陽性, HLA 抗体同定検査で B52 に対するクラス I 抗体 (DSA, MFI4221) と複数のクラス II 抗体 (non-DSA) を検出した。

移植術4週前からグラセプター 0.1 mg/Kg, セルセプト 500 mg, プレドニン 10 mg を開始し, 手術3週前にリツキササン 300 mg 投与, 手術2週前にグラセプターを 0.15 mg/Kg, セルセプト 1500 mg, プレドニン 20 mg に増量した。手術11日, 9日, 7日前にDFPPを施行し, 手術5日前から連日4日間IVIGを行い, 手術前日に全血漿交換およびリツキササン 200 mg を追加投与して手術に臨んだ。

術後1日目の夕方から尿量が減少し, 利尿剤で尿量を確保する状態となった。術後2日目にHb 7 g/dl の貧血と血小板7万/ μ l への低下を認め, 臨床的に抗体関連型の拒絶反応を疑い, 血漿交換療法, IVIGおよびステロイドパルスを開始した。血漿交換は連日二日間,

は連日5日間(一回20g), ステロイドパルスはm PSL 500 mg を3日間投与した。術後6日目ごろから血小板の増加, 血清クレアチニン値の低下を認めた。この間, 術後より発症した心房細動や, ドレン脇からの出血に対して並行して処置を要した。

腎移植後1時間での移植腎生検所見では異常を認めず, 術後18日目に行った移植腎生検ではABMR疑い, 術後3ヶ月と1年で行った移植腎生検でもABMR疑いであった。

現在術後から1年9か月経過したが, 血清クレアチニン値は0.98 mg/dl, eGFRは44 ml/min/1.73 m², 尿たんぱくは0.07 g/日と安定しているため, 抗体スクリーニング検査を行い慎重に経過観察中である。