

AMED江川班
令和4年度第1回班会議
2022年9月26日

日本医療研究開発機構
令和2年度 移植医療技術開発研究事業

遺伝子関連情報を基軸にした 効率的免疫抑制管理による 革新的長期管理ロジック開発

課題評価番号 03a-002
e-Rad 課題ID 20317617

江川裕人
東京女子医科大学 消化器外科学
日本移植学会 理事長

はじめに

目的：効率的な移植後長期管理体制の確立

研究構成

- ① 遺伝子多型レジストリー研究
 - ・ 臨床情報収集・解析・論文化
 - ・ 対象：レジストリー1264症例
 - ・ 移植後フォローアップのための遺伝子多型を指標にしたゲノム診療ガイドライン作成
- ② 抗体関連検査実態調査
 - ・ 実態調査・論文化
 - ・ 対象：日本移植学会登録177施設
 - ・ 「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン2018年版」改訂
 - ・ 新規抗体検査保険収載（令和4年改定）
- ③ 長期管理診療ガイドライン・ベストプラクティス作成
- ④ 移植内科医育成

今後の10年 科学・医療技術領域 移植学会の取り組み

- 移植手術手技 ほぼ完成
- 細胞性拒絶 ほぼ克服
- 抗体関連拒絶
 - 検査法のキット化と保険収載（待機中スクリーニングが未）
 - 治療候補薬がほぼ出揃った（保険収載に向けて始動）
- 遺伝子多型研究の臨床導入
- 免疫寛容の導入

機械灌流保存

若手育成と手技の伝承

免疫抑制薬副作用軽減のため
遺伝子多型に基づく個別化
& 熟練医の経験則の標準化

PRA保険収載
C1q,MFI,IgGサブクラスの臨床的
意義解明・検査保険収載

AMR個別化レジメン構築
組み合わせと使用時期の最適化

Treg移入療法の医師主導型治験
薬事経由のアプローチ

Machine
Perfusion委員会

人材育成委員会

AMED 大段班

AMED 江川班

トランスレーショナル
リサーチ委員会

保険診療委員会

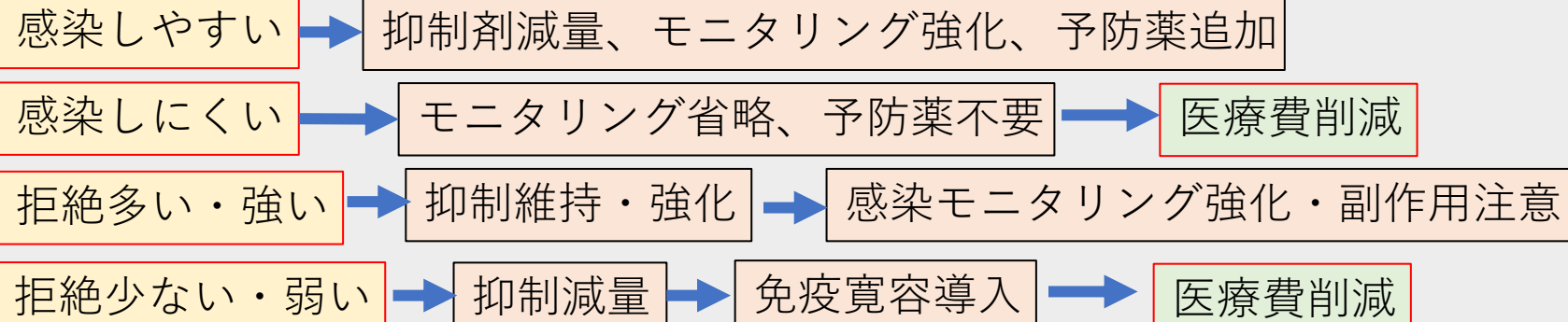
トランスレーショナル
リサーチ委員会

AMED 内田班

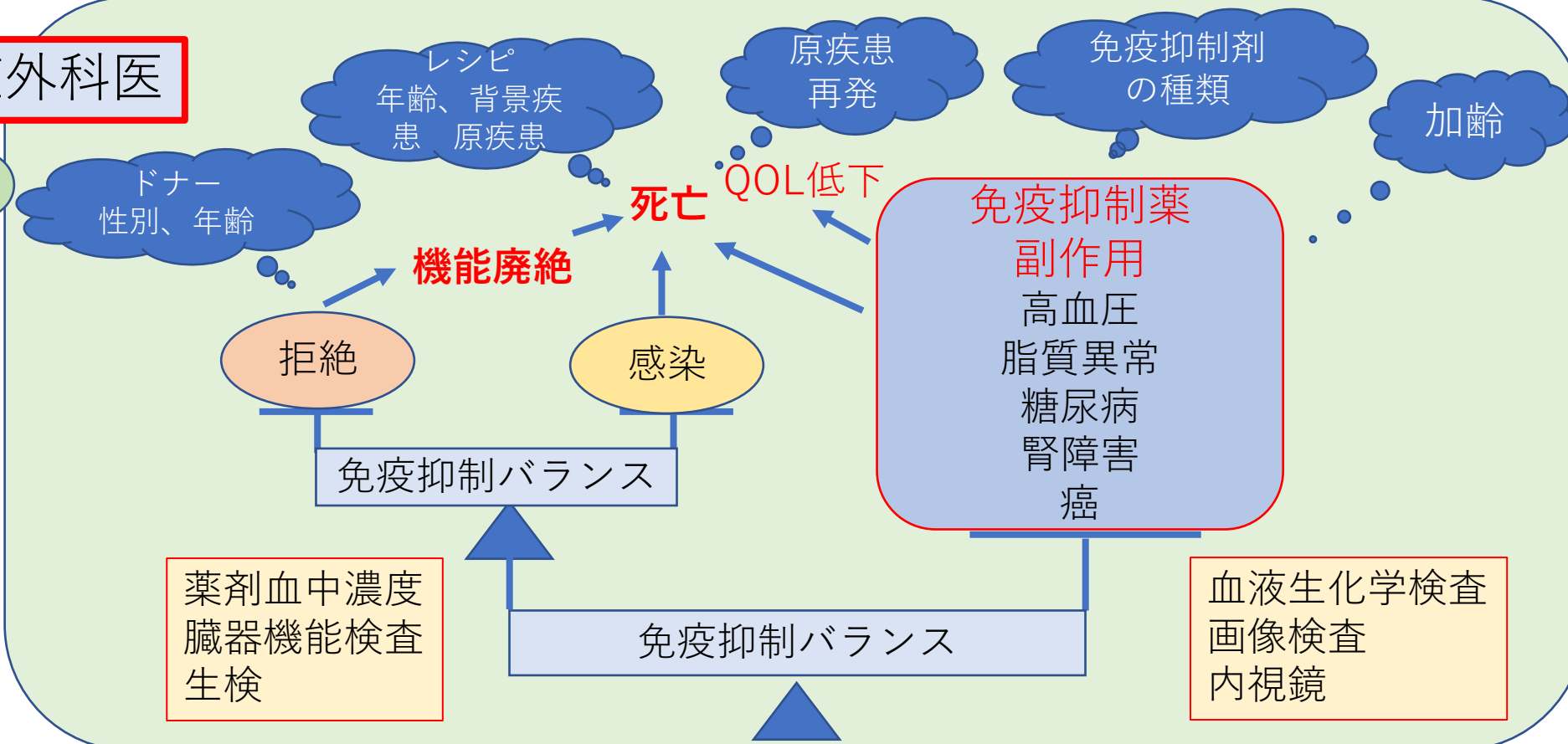
SNP情報は長期管理において経験値にもとづくロジックを進化させる

5

SNP情報



熟練移植外科医



人工知能

&

移植内科医



申請時 研究チームの氏名と役割

統括
江川
裕人

遺伝子多型レジストリー研究

大段秀樹（リーダー・SNP解析・検体管理）
中川健（臨床情報収集）
手良向聡（解析）
佐藤滋（ガイドライン編集）
笠原群生（小児情報）

EPS(株)

日本移植学会 保険診療委員会

抗体関連検査実態調査

湯沢賢治（リーダー）
中川健（保険対応）
手良向聡（解析）
佐藤滋（ガイドライン改定）

日本移植学会 医療標準化・検査委員会

日本移植学会 トランスレーショナル委員会

日本移植学会 医療標準化・検査委員会

長期管理診療ガイドライン・ベストプラクティス

佐藤滋（リーダー・編集）
布田伸一（内科医代表）
笠原群生（小児キャリアオーバー）
小野稔（文献収集）

日本移植学会 学術委員会

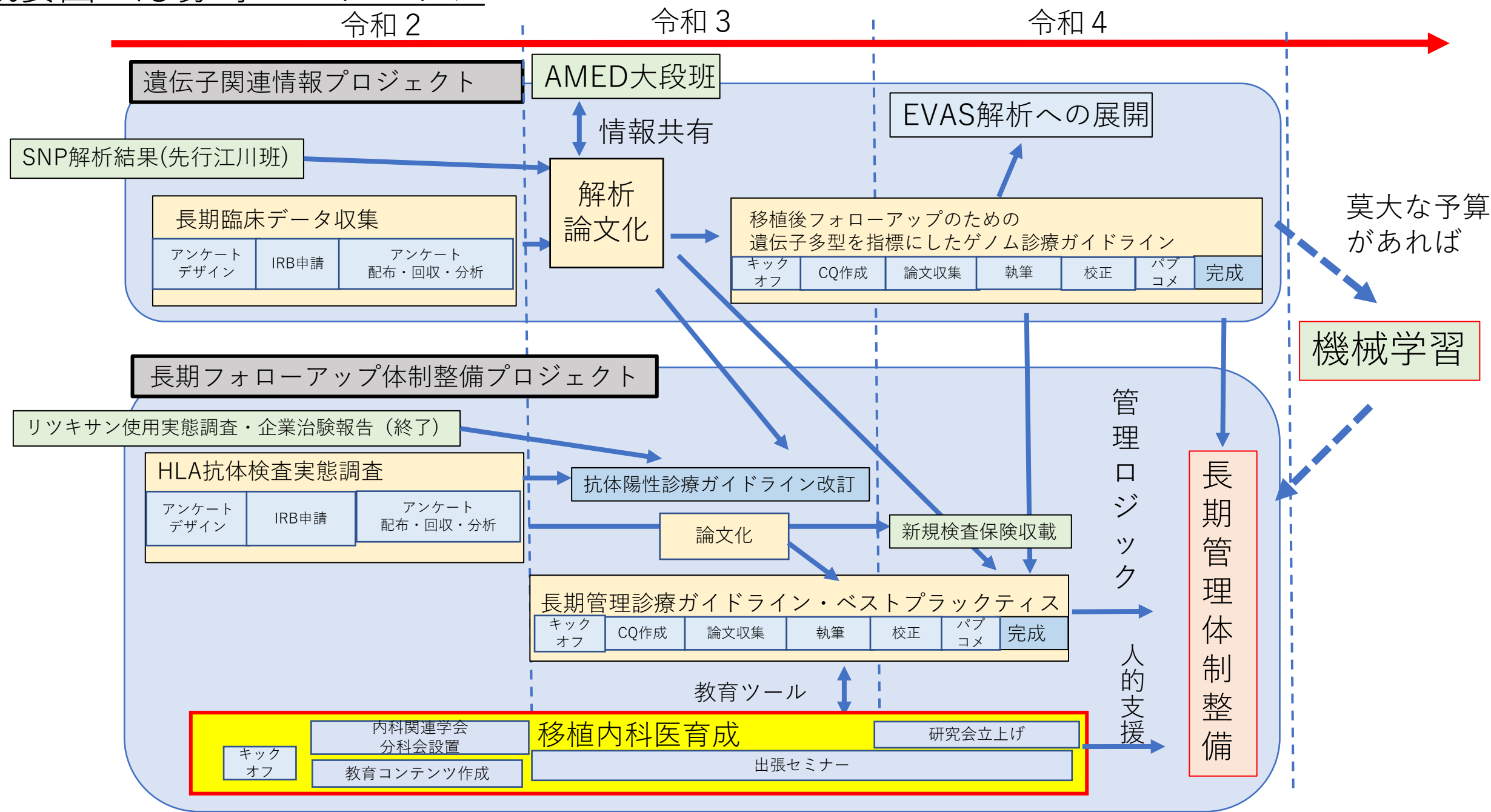
臓器担当研究分担者・協力者
木下修・福島教偉・塚本泰正(心),
芳川豊史・伊達洋至(肺), 阪本靖介
(肝小児), 伊藤孝司・長谷川潔・波
多野悦朗(肝成人), 伊藤泰平(脾), 上
野豪久(小腸), 篠田和伸(腎)

移植内科医育成

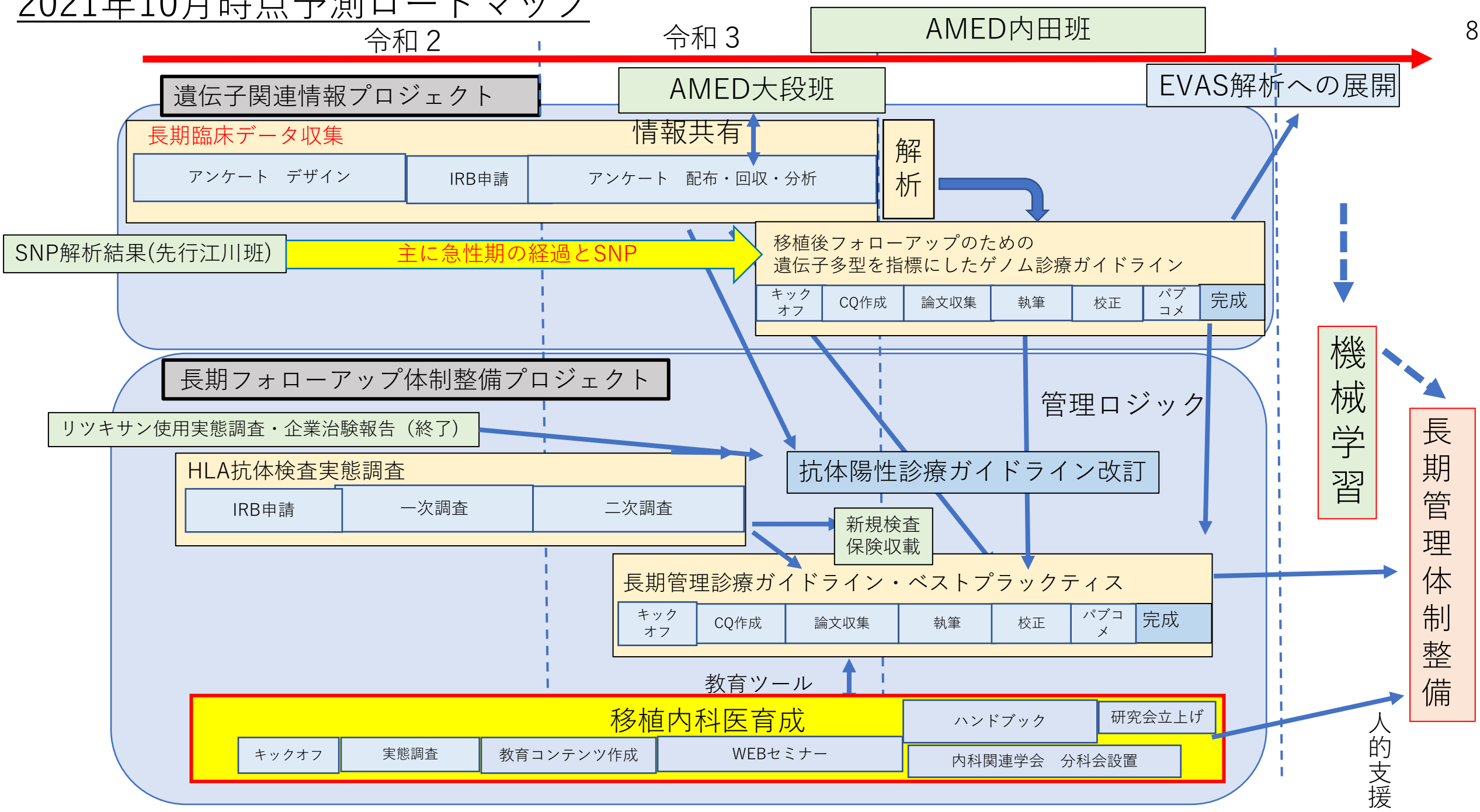
布田伸一（リーダー）
小野稔（教育活動）
佐藤滋（テキスト編集）
笠原群生（小児キャリアオーバー）
蔵満薫（分科会設置）

研究協力者：酒井謙(腎)、高原史郎(腎)、海上
耕平(腎)、吉川美喜子(腎)、佐藤琢磨(心臓)、
服部英敏(心臓)、平間崇(肺)、小木曾智美(肝)

A
M
E
D



2021年10月時点予測ロードマップ



研究の継承

2017年度 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業
(移植医療技術開発研究分野)

研究開発課題名
臓器移植における抗体関連拒絶反応の新規治療法の開発
に関する研究

研究代表者 江川裕人

概要

I. 研究目的

- 臓器移植抗体関連拒絶克服

II. 研究計画

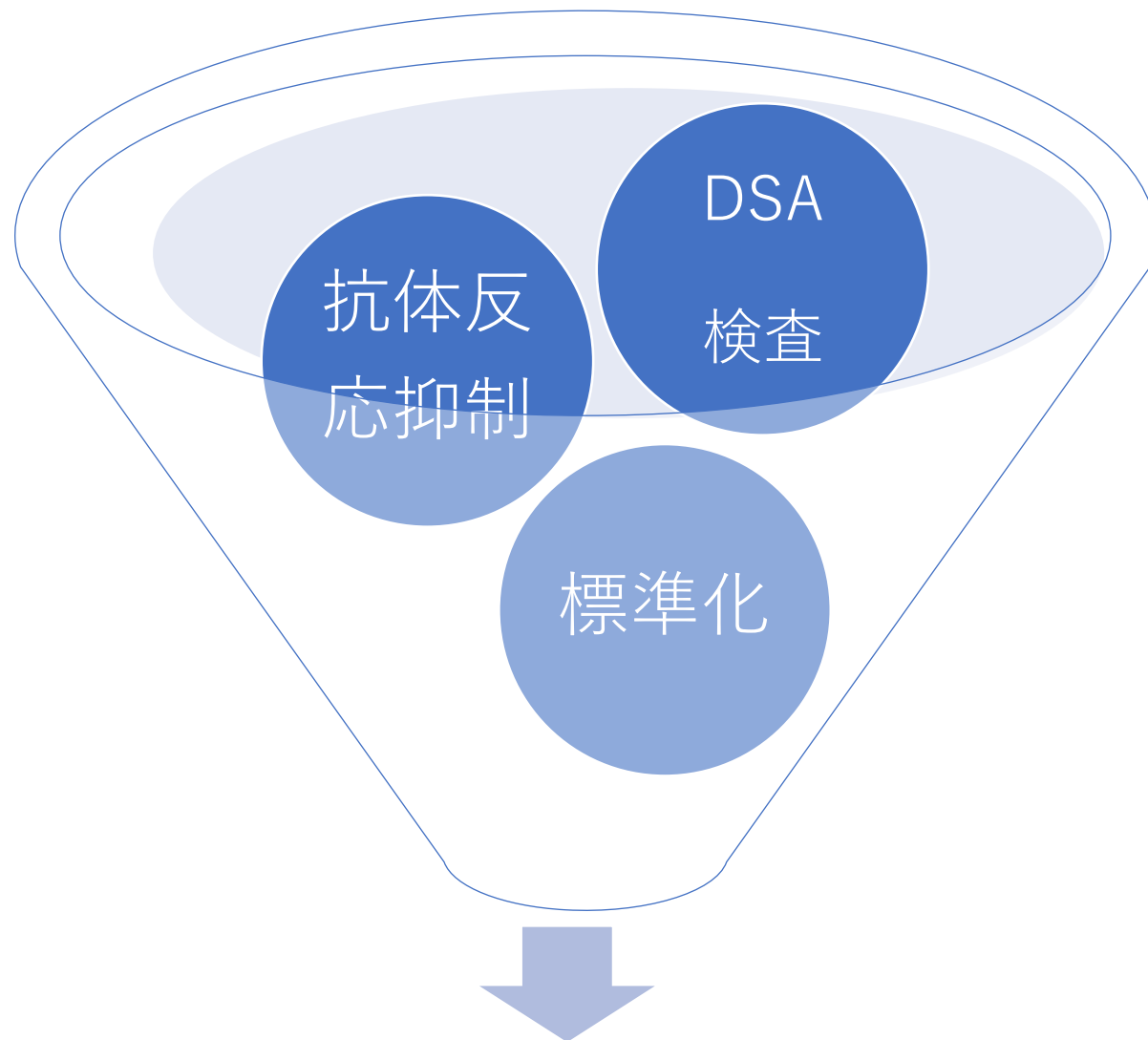
1. リツキサン臨床研究

- 脱感作治療
- 術後抗体関連拒絶治療

2. 遺伝子多型研究 広島大学で遺伝子多型解析

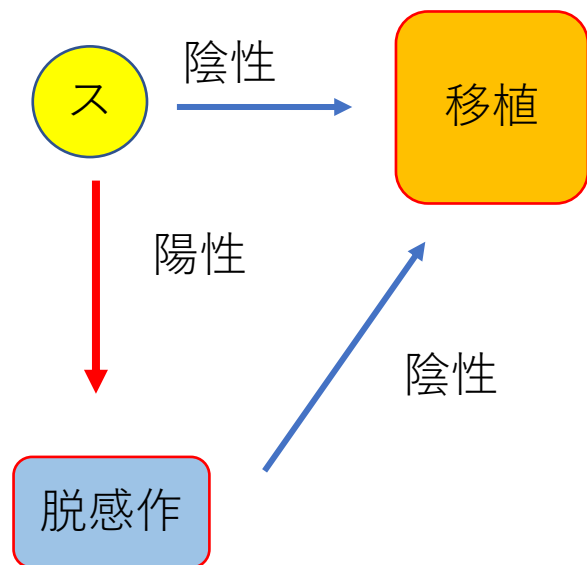
3. ガイドライン作成 (Minds診療ガイドラインマニュアル 準拠)

プロジェクト コンセプト



安心安全な医療かつ成績向上

臓器移植前DSA測定 (平成32年収載)



臓器移植後DSA測定 (平成30年収載)

スクリーニング

陰性

1年後

臨床・検査
DSA疑い

陰性

陽性

特異性同定検査

同

DSA診断

+ or -

DSA治療

同

同

陰性

1年後

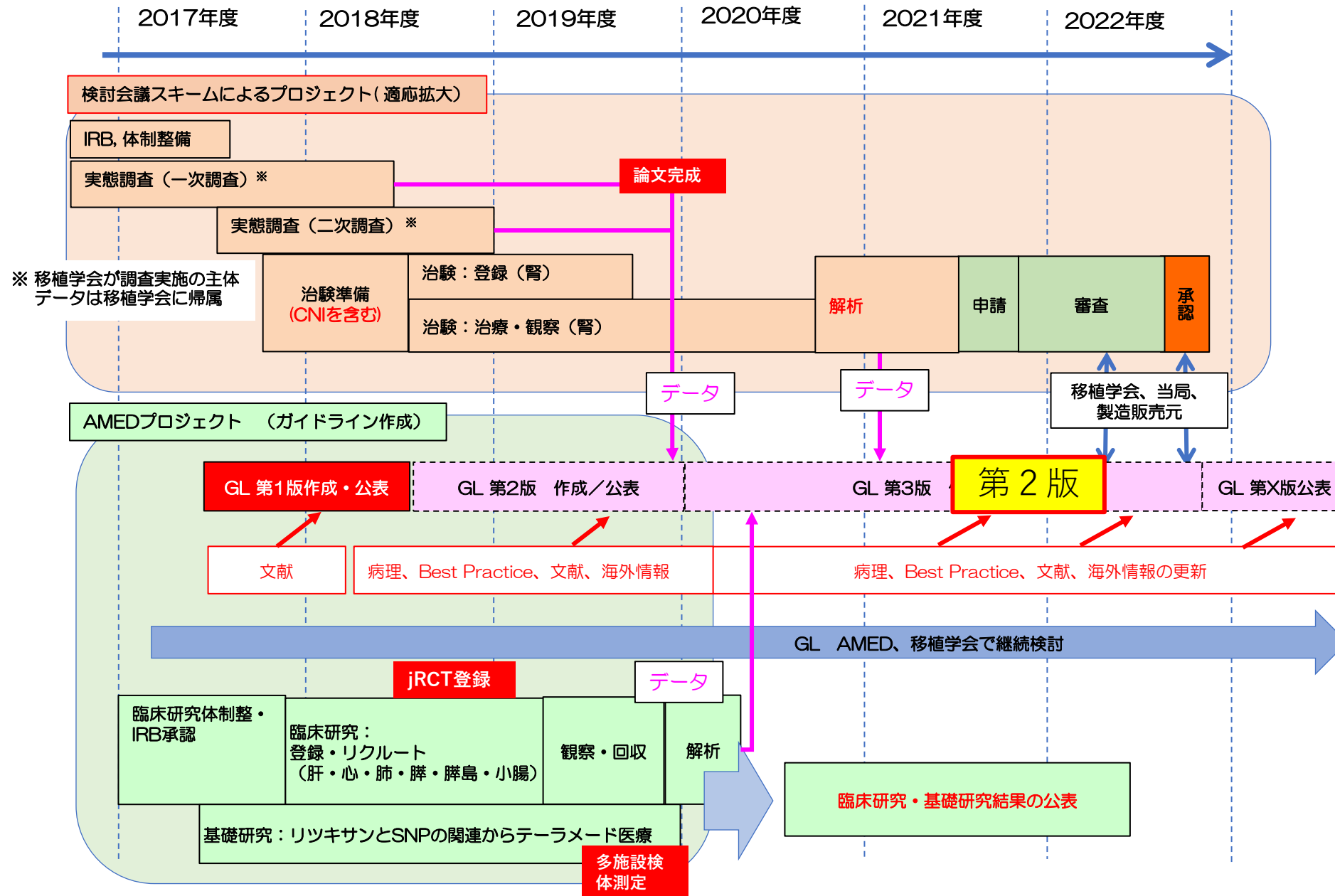
ス

「臓器移植抗体陽性 診療ガイドライン2018年版」 2018年10月出版



第二版作成：
佐藤先生担当

リツキサン抗体陽性症例適応拡大マイルストーン



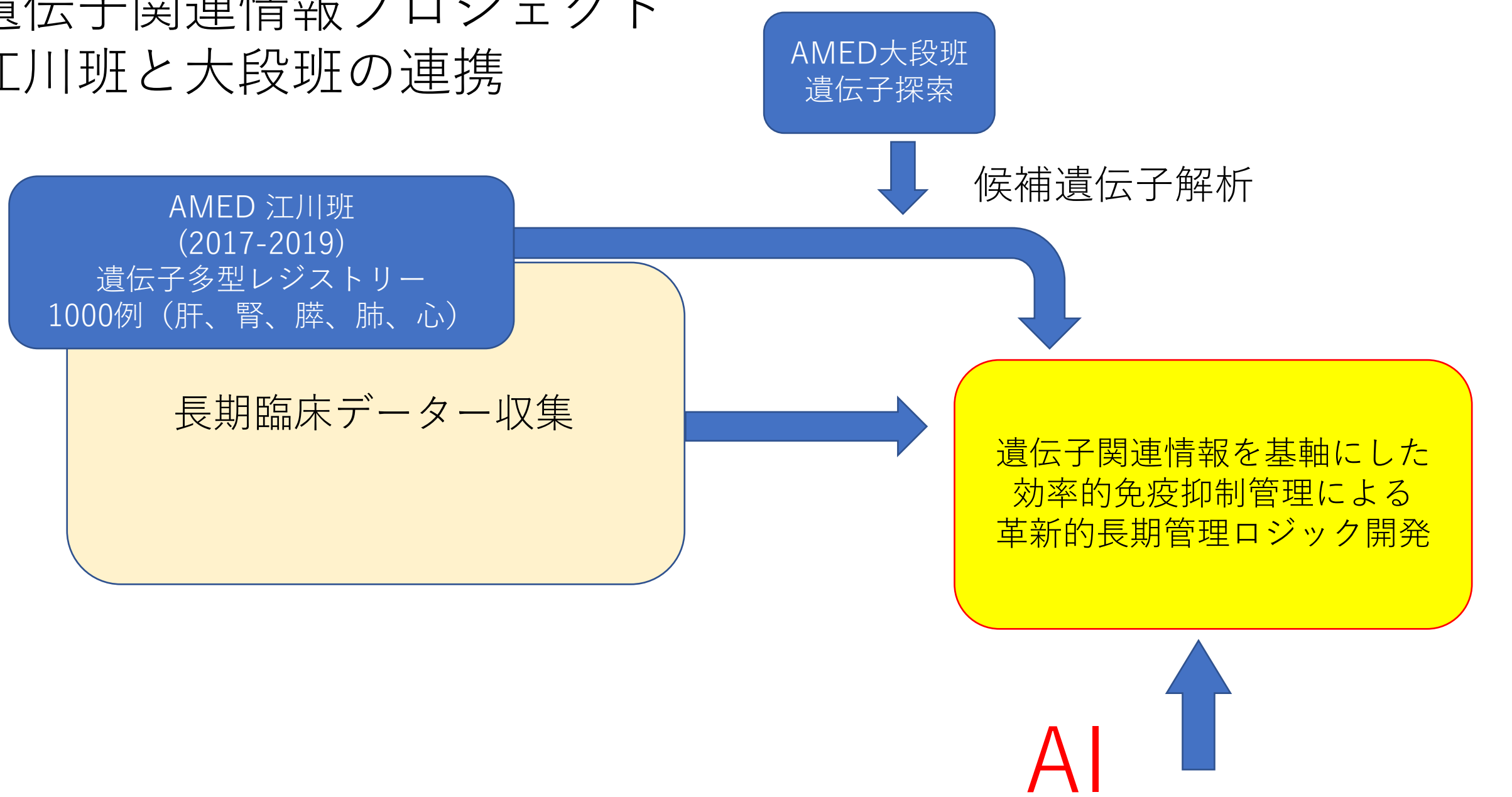
論文投稿状況

事業	対象臓器	著者	投稿先	書誌情報	進捗状況
企業治験	腎臓(脱感作)	中川先生	未定	未定	承認後
	腎臓 (ABMR治療)	中川先生	未定	未定	承認後
AMED 臨床研究	腎臓以外 (脱感作)	江川先生	未定	未定	執筆中
	腎臓以外 (AMR治療)				
実態調査 (一次)	全臓器(DSA脱感作)	中川先生	学会誌「移植」	移植. 2020; 55(1): 39-50.	掲載済み
	全臓器(AMR治療)	中川先生	学会誌「移植」	移植. 2020; 55(1): 51-59.	掲載済み
実態調査 (二次)	肝臓 (DSA脱感作)	赤松先生	Transplantation Direct	Transplant Direct. 2021; 7(8): e729.	掲載済み
	肝臓 (AMR治療)	阪本先生	Hepatology Research	Hepatol Res. 2021; 51(9): 990-999.	掲載済み
	脾臓 (AMR治療)	伊藤先生	学会誌「移植」	移植. 2021; 56(1): 35-42.	掲載済み
	肺 (AMR治療)	芳川先生	学会誌「移植」	移植. 2021; 56(1): 35-42.	掲載済み
	心臓 (AMR治療)	縄田先生	学会誌「移植」	移植. 2021; 56(1): 35-42.	掲載済み
	小腸 (DSA脱感作、AMR治療)	上野先生	学会誌「移植」	移植. 2021; 56(2): 159-164.	掲載済み

2017年AMED江川班 遺伝子多型研究

- 広島大学で遺伝子多型解析
- 多施設検体測定（急性期関連）
 - 腎臓を400例、肝臓300例、心臓100例、肺100例、脾100例
 - ①イムノグロブリンFc部が結合する受容体のFc γ R遺伝子
 - ②マクロファージの細胞内タンパク質（HMGB1）
 - ③FoxP3遺伝子
- 遺伝子多型レジストリー構築
- 長期合併症関連遺伝子探索

遺伝子関連情報プロジェクト 江川班と大段班の連携



移植内科医育成

なぜ移植内科医がもとめられるか？

- 外科医減少
- 医学の進歩で移植で救命できる臓器不全の患者が増加
- 臓器提供数の増加
- 移植後患者増加 ⇨ 長期生存症例増加



- 外科医を手術に集中させる
- 内科医が長期管理の質を上げる
- 学術活動へ

布田先生

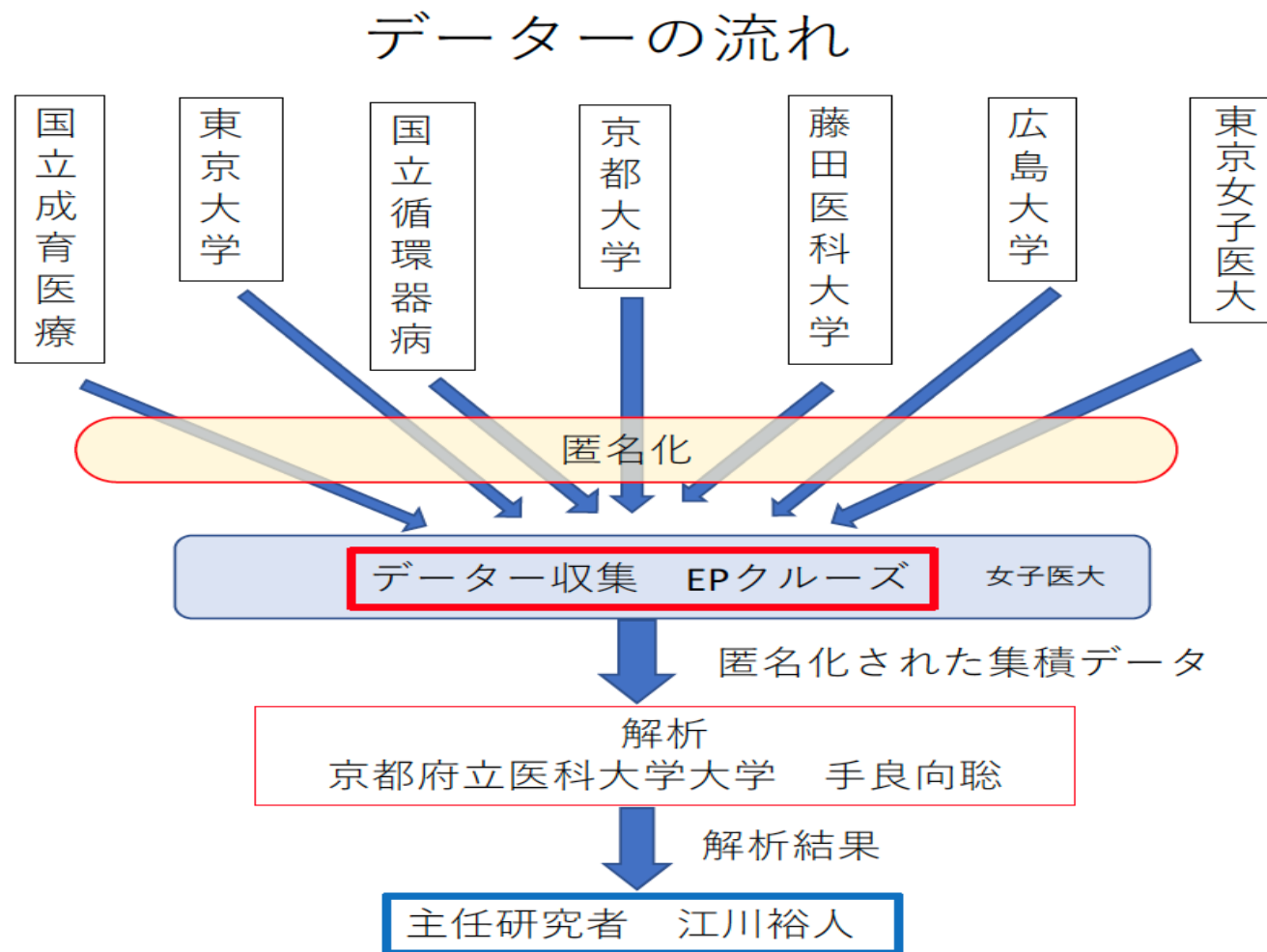
進捗状況について

- 臨床データー収集：江川、EPC、手良向（坂林）
- 遺伝子多型解析：大段（田中）
- 抗体検査実態調査：湯沢
- 移植内科医育成：布田（蔵満）
- 出版：佐藤

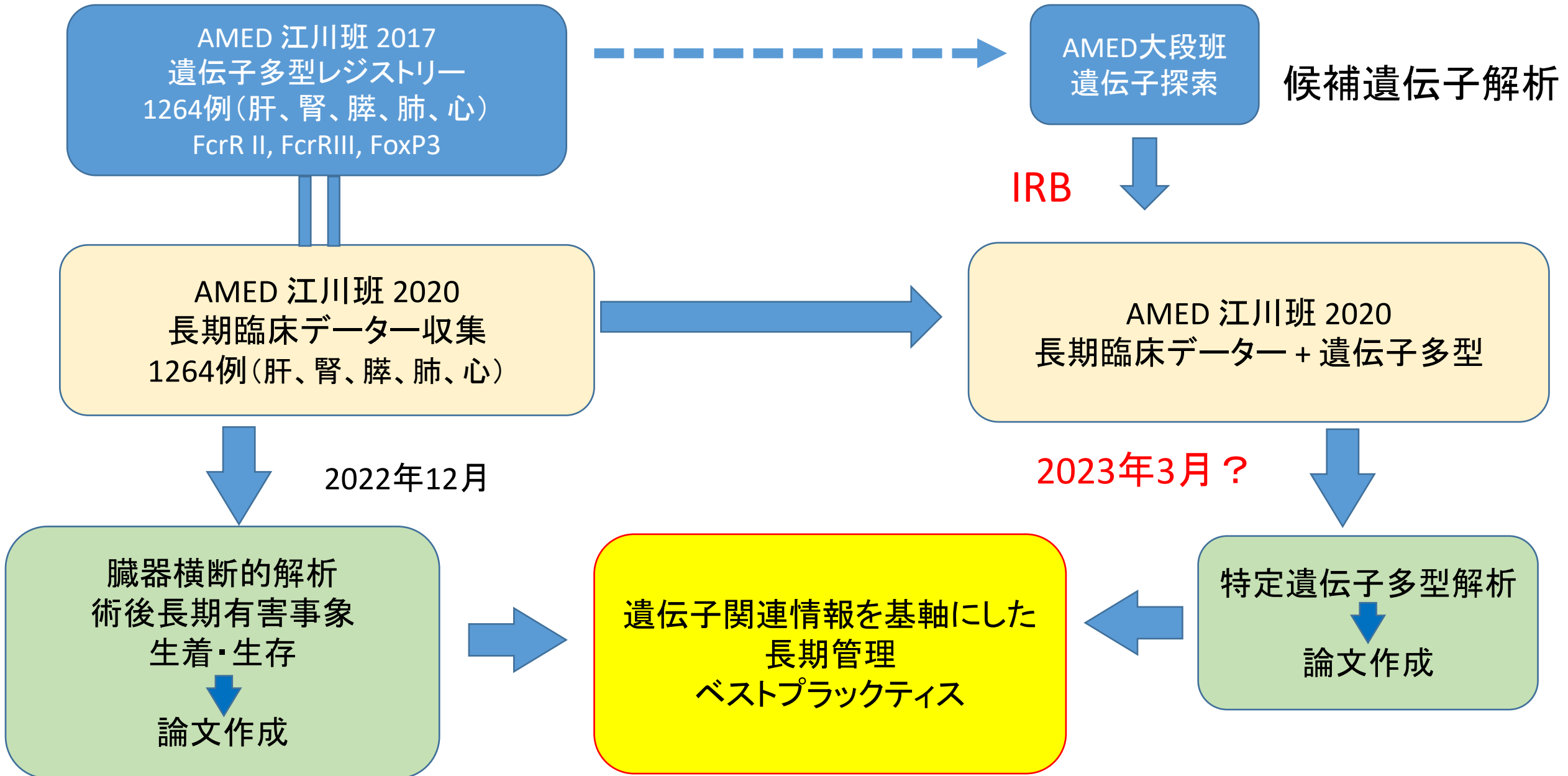
進捗状況について

- 臨床データ収集：江川、EPC、手良向
- 遺伝子多型解析：大段（田中）
- 抗体検査実態調査：湯沢
- 移植内科医育成：布田（蔵満）
- 出版：佐藤

臨床経過情報収拾進捗状況



長期臨床データ解析と遺伝子関連情報解析の時期



SNP情報は長期管理において経験値にもとづくロジックを進化させる

SNP情報

感染しやすい

抑制剤減量、モニタリング強化、予防薬追加

感染しにくい

モニタリング省略、予防薬不要

医療費削減

拒絶多い・強い

抑制維持・強化

感染モニタリング強化・副作用注意

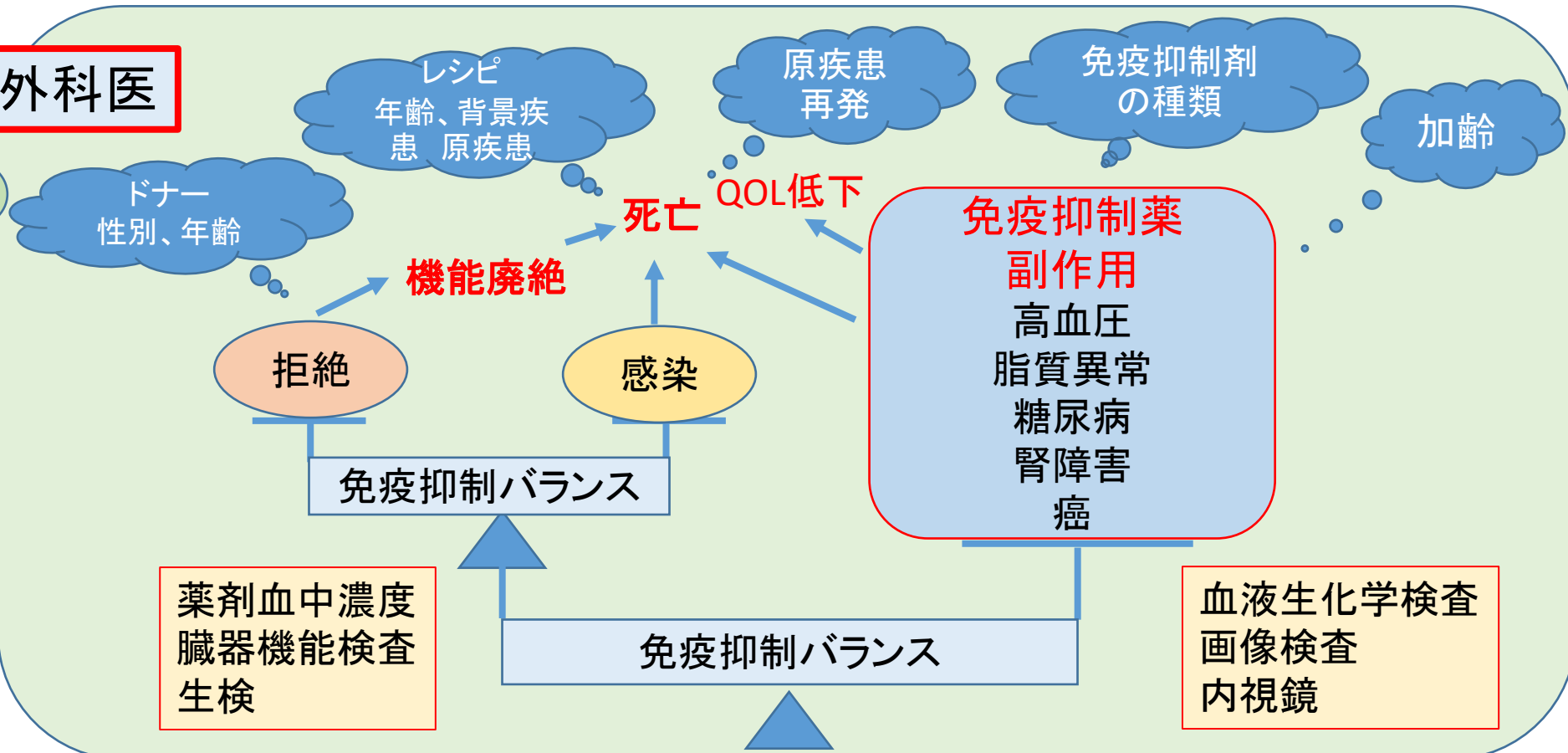
拒絶少ない・弱い

抑制減量

免疫寛容導入

医療費削減

熟練移植外科医



人工知能

&

移植内科医



臓器横断的長期臨床データー解析(案)

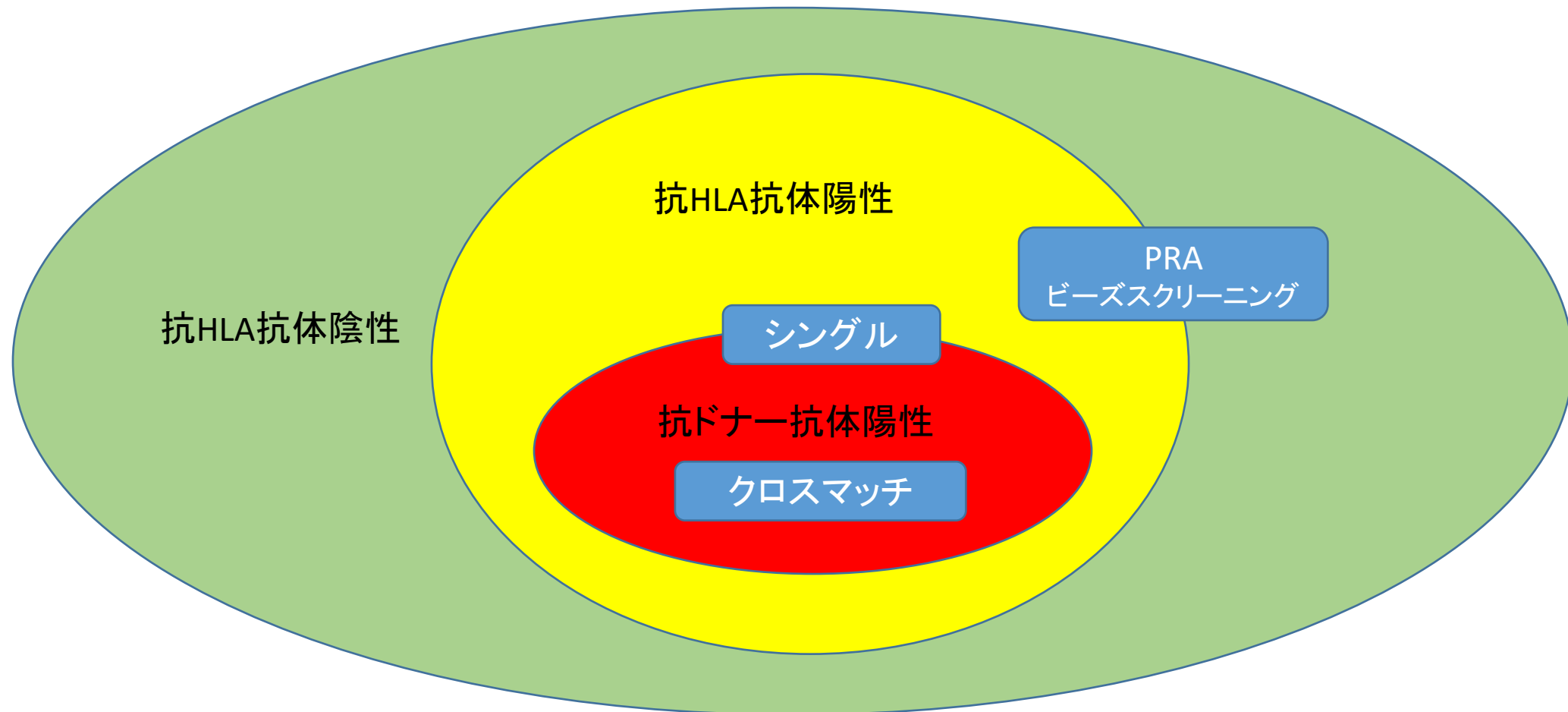
- 有害事象
 - 種類: 免疫抑制剤の副作用、感染、拒絶(感作含む)、悪性腫瘍など
 - 治療開始時期
 - 転機(治療内容はデーターとして保存するが今回の解析には含まない)
 - 合併危険因子
- 機能廃絶
 - 時期
 - 原因
 - 危険因子
- 死亡
 - 時期
 - 原因
 - 危険因子

各論

- 組織適合性検査データから今回の解析で何を抽出するか？
 - de novo抗HLA抗体有無
 - de novo 抗ドナー抗体有無
 - de novo 抗ドナー抗体有の時の抗原特定(MFI)

目的： 長期観察症例における抗ドナー抗体出現の有無 (de novo DSA)

抗体が術前からあるものと術後新規に出現する場合がある



De novo DSA 検出統計解析

Step1

PRA(スクリーニング)

クラスI、クラスII

ラブスクリーン・ミックス含む*

数値のみの場合は陽性と判定

統計

T,B区別なく、
クラスI,II区別なく
抗体陽性 or 抗体陰性

Step2 (生体)

クロスマッチ(ドナーの細胞、抽出抗原入手可能な場合)

CDC (T,B) B細胞の *wとCの判定は別紙

ICFA (T,B)

FCXM (T,B)

T細胞、B細胞の区別なく

抗ドナー抗体陽性 or 陰性

Step3

シングルビーズ

同定検査(抗原名とMFI)

複数記名の場合、初回の解析では最もMFIが大きいものをクラスIとクラスIIからそれぞれ選択

陽性の場合

クラスIかII
抗原名(最高値MFI一つ)
MFI

術後ある時点での抗体陽性の時の考え方

- 持続
 - 再燃 一旦消失がわからない時は持続と判定(シングルで確認)
 - 新規(陰性の人からの陽性化)
-
- 問題点: 術前陽性の場合はシングルで同一性を確認必要

確認：CDC B細胞の考え方

worm	cold	判定
+	+	+
+	—	+
—	+	—
—	—	—

統計解析について

- 手良向聡先生

進捗状況について

- 臨床データー収集：江川、EPC、手良向
- 遺伝子多型解析
- 抗体検査実態調査：湯沢
- 移植内科医育成：布田（蔵満）
- 出版：佐藤

新しい遺伝子多型候補

- 広島大学 大段秀樹先生、田中友加先生

進捗状況について

- 臨床データー収集：江川、EPC、手良向
- 遺伝子多型解析：大段（田中）
- 抗体検査実態調査：湯沢
- 移植内科医育成：布田（蔵満）
- 出版：佐藤

AMED江川班

長期成績・解析計画について

手良向 聡、坂林 智美

京都府立医科大学

生物統計学／臨床研究推進センター

令和4年度第1回班会議、2022年9月26日、オンライン

統計解析計画書

(0.4版、2022年9月2日)

1. 解析対象集団

- 研究に登録された研究対象者のうち、生存期間が1年未満の研究対象者を除いたすべての研究対象者を解析対象集団とする。

3. 解析項目（臓器共通、臓器別）

3.1 背景情報

- レシピエント背景
- ドナー背景
- 施設情報

3.2 免疫術前

3.3 手術関連情報

3.4 急性期術後経過

3.5 免疫抑制

3.6 合併症

3. 解析項目（臓器共通、臓器別）

3.7 定期フォロー検査

3.8 小児症例

3.9 拳児

3.10 最終観察

3.11 移植臓器廃絶

3.12 グラフト生着率・全生存率

(1) グラフト生着率

グラフト生着曲線をKaplan-Meier法により推定し、術後1, 5, 10年におけるグラフト生着率とその95%信頼区間を推定する。

グラフト生着期間は、手術からイベント（グラフト生着なし）が確認された日までの期間と定義する。

イベントが発生していない研究対象者は、死亡例の場合は死亡日、生存例の場合は最終観察日をもって打ち切りとする。

3.12 グラフト生着率・全生存率

(2) 全生存率

全生存曲線をKaplan-Meier法により推定し、術後1, 5, 10年における全生存率とその95%信頼区間を推定する。

全生存期間は、手術からイベント（死亡）が確認された日までの期間と定義する。

イベントが発生していない研究対象者は、最終観察日をもって打ち切りとする。

3.13 各種イベント発生率

以下の各イベントについて、イベント累積発生曲線をKaplan-Meier法により推定し、術後1, 5, 10年におけるイベント累積発生率とその95%信頼区間を推定する。

イベント発生までの期間は、手術からイベントが確認された日までの期間と定義する。

イベントが発生していない研究対象者は、死亡例の場合は死亡日、生存例の場合は最終観察日をもって打ち切りとする。

内科的合併症

- (1-1) 薬物治療を要した高血圧
- (1-2) 冠動脈疾患
- (1-3) その他心血管系合併症
- (1-4) 治療を要した糖尿病
- (1-5) 治療を要した高脂血症
- (1-6) 腎機能障害
- (1-7) 肝機能障害
- (1-8) 消化管障害
- (1-9) 中枢神経障害
- (1-10) 末梢神経障害
- (1-11) 悪性疾患
- (1-12) 内分泌異常
- (1-13) その他内科的合併症

感染症・拒絶

感染症

(2-1) CMV感染（抗原、PCR）

(2-2) CMV disease

(2-3) EBV感染（PCR）

(2-4) EBV disease

(2-5) 真菌症

(2-6) BKV

拒絶

(3) 治療を要した拒絶（初回）

コメントに対する対応策（１）

(1) 【臓器：心臓】 国立循環器病研究センター・渡邊琢也先生 2022/9/6

1：合併症（アウトカム）の解析に関しまして、解析経過で確認されることと存じますが、当院での心臓移植特有の事情について御共有です。

当院では、心臓移植後患者には脂質降下薬（スタチン）、降圧薬（カルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、ARB）はエビデンスある治療薬として、コレステロールの数値や血圧の数値に関係なく術後早期から導入しています。なので移植直後の日付で記載があるかと存じます。

薬物治療を要した高血圧、高脂血症のイベントの解析とされる際には御注意いただきますと幸いです。（脂質異常や高血圧がなくとも導入されているのでイベントとしての解析は難しいかと存じます。）

→ **統計解析計画書「3.13 各種イベント発生率」におきまして、心臓移植に関しては内科的合併症「(1-1) 薬物治療を要した高血圧」および「(1-5) 治療を要した高脂血症」の解析を削除させていただきます。他の臓器でもこのような扱いがあるようでしたら、同様の対応をいたします。**

コメントに対する対応策（２）

(1) 【臓器：心臓】 国立循環器病研究センター・渡邊琢也先生 2022/9/6

2：温虚血時間に関しましては、心臓では大動脈クランプから心筋保護液が流されるまでの時間は短い時間であり、全虚血時間と同様の数字で提出しています。他の施設との違いをご確認いただき、問題がございましたら御共有をいただきますと幸いです。解析時にご注意いただきますと幸いです。

→ **まずはそのまま集計いたします。その結果、もし必要でしたら、施設別の集計等を追加いたします。**

コメントに対する対応策（3）

(2) 【臓器：肝臓】 神戸大・蔵満先生 2022/9/8

採血項目にINRが入っておりますので、抗凝固剤内服の有無を入れた方が良かったと思います。

→ 術後外科的合併症・再建血管閉塞・治療内容のところから薬剤名（ワーファリン）を抽出して、「3. 6合併症」の集計に入れることは可能ですが、それでよいでしょうか。

コメントに対する対応策（４）

(3) 【全臓器】 藤田医科大学病院・伊藤泰平先生 2022/9/13

抗HLA抗体シングル抗原同定検査の結果の記載のがないことが気になったのですが、以前入力させていただきましたデータベースであれば、抗HLA抗体シングル抗原同定検査は入力する欄があったかと思います。

いただいたPDF内にある免疫学的検索項目としては、CDC、ICFA、PRA、FCXMのみとなりますので、厳密には（フォローアップデータも含め）DSAの有無が不明と思われます。

解析にDSA（抗HLA抗体シングル抗原同定検査）の情報を、MFIを含め、ご検討いただければ幸いです。

コメントに対する対応策（５）

(3) 【全臓器】 藤田医科大学病院・伊藤泰平先生 2022/9/13

→ 各臓器の定期フォロー検査（臓器共通）および最終観察の集計項目に、De novo DSAを追加いたします。
また、ドナーが脳死かつDe novo DSAが陽性の場合、MFIの集計を追加いたします。

また、「3.13 各種イベント発生率」に「抗ドナー抗体出現（初回）」をイベントとした解析を加えます。

遺伝子多型解析

令和二年度日本医療研究開発機構
(移植医療技術開発研究事業)

「遺伝子関連情報を基軸にした効率的免疫抑制管理による
革新的長期管理ロジック開発」

分担報告; 遺伝子多型研究について

広島大学大学院 消化器・移植外科学

大段 秀樹

長期管理に関連する新しい遺伝子多型候補

- 感染
 - 拒絶
 - 免疫抑制剤関連メタボリックな有害事象
- 以上に関連した有力候補が認められる

* 班会議では、遺伝子が報告されたが、論文化されていないので非公開とします

AMED研究「遺伝子関連情報を基軸にした効率的 免疫抑制管理による革新的長期管理ロジック開発」 における「HLA抗体検査実態調査」



国立病院機構水戸医療センター
臓器移植外科



小美玉市医療センター

湯沢賢治

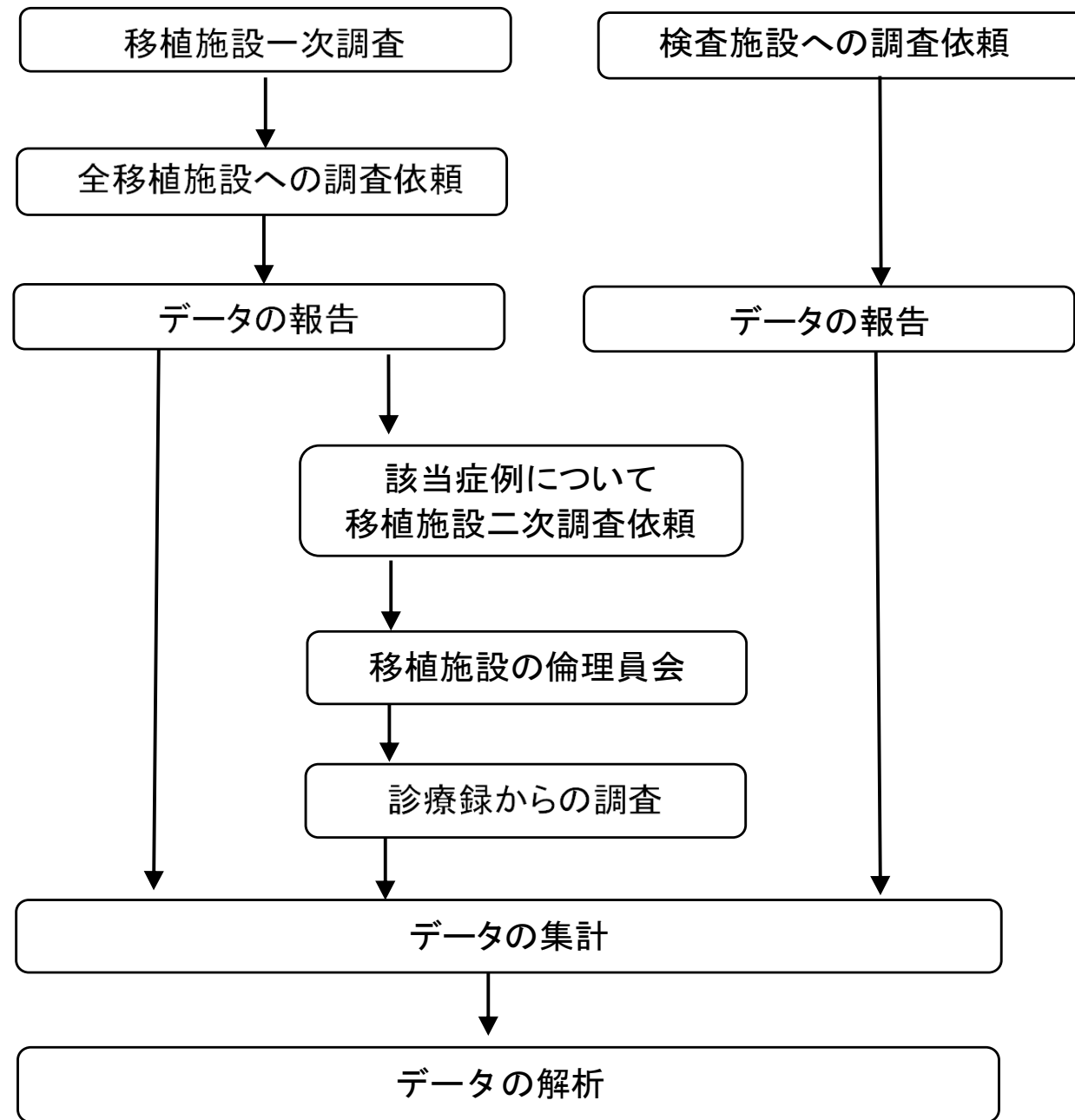


令和4年度 AMED江川班 第1回班会議
2022年9月26日

目的

全国の臓器移植施設での**抗 HLA 抗体測定の実態調査**を行い、その臨床的重要性、有用性を確認し、他の新規検査の必要性を調査し、現在の保険診療での抗体検査の問題点を明らかにし、解決策を示し、**移植臓器の長期生着を図る長期管理ロジックを開発**する。

手順



抗HLA抗体検査実施に関するアンケート（移植施設向け）

アンケートへのご協力をいただきありがとうございます。
このアンケートでは、下記の項目についてお伺いします。あらかじめデータの準備をいただくことにより、スムーズに回答いただけますのでよろしくお願いいたします。

【2018年4月以前の移植後の抗体HLA抗体検査の実施状況】

【2019年1月1日～12月31日の移植後の外来患者について】

- ①外来フォロー患者数（概数）
- ②抗HLA抗体（スクリーニング検査）の実施数と陽性率
- ③抗HLA抗体（抗体特異性同定検査）の実施数と陽性率
- ④抗体関連型拒絶反応が診断された数
- ⑤抗体関連型拒絶反応の治療介入数とその予後

【2020年4月以降の移植前の抗HLA抗体検査の実施状況】

- ①抗HLA抗体（スクリーニング検査）の実施数と陽性率
- ②抗HLA抗体（抗体特異性同定検査）の実施数と陽性率
- ③DSAに対する治療介入数

次へ

Powered by



アンケートの作成がいかに簡単かを見てください。

アンケート内容ー1

1. 回答者情報を入力ください

代表者名 施設名 診療科 メールアドレス

2. 貴診療科で移植している臓器を選んでください。

○ 心臓 肺 肝臓 腎臓 膵臓 小腸

3. 該当する臓器の外来通院移植患者数をお答えください

○ 1～10人 11～50人 51～100人 101～200人 201～500人 501～1000人 1001人以上

4. 2018年4月以前に抗HLA抗体(スクリーニング検査)を実施していましたか？

実施していた 症例を選んで実施 移植腎機能悪化時 実施していない

5. 2018年4月以降、移植後の抗HLA抗体(スクリーニング検査)を実施していますか？

実施している 実施していない 今後、実施予定である 実施予定はない

6. 【移植前】検査はどこで実施していますか？

院内 外注(商業検査機関) 他の医療機関の検査施設 その他(具体的に)

アンケート内容ー2

7. 2019年1月1日から2019年12月31日で抗HLA抗体(スクリーニング検査)がどの程度行われましたか？

全例実施している 症例により実施している(ハイリスク症例等) その他(具体的に)

8. 移植患者の約何%に抗HLA抗体(スクリーニング検査)が実施されていますか？

_____ %

9. 何例実施されましたか？

_____ 例

10. 抗HLA抗体(スクリーニング検査)結果の約何%が陽性でしたか？

_____ %

以下略

	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ
1	該当する	2018年4月	2018年4月【移植前】	検査はどこで実施しています	2019年1月1日から20	移植患者	何例実施	抗HLA抗体	抗HLA抗体（スクリ	抗HLA抗体	抗HLA抗体	preformed	de novo D	移植後の					
2	Response	Response	Response	院内	外注（商	他の医療	その他（具	Response	その他（具	Response	Open-End	Response	Response	その他（具	Response	Response	Response	Response	Response
3	201～500	実施してい	実施してい	院内				全例実施している			62	約60%	症例により実施してい	あり		あり	約5%	約5%	1回でよい
4	11～50人	移植腎機能	実施していない																
5	101～200	実施してい	実施してい	院内	外注（商業検査機関）			全例実施している			180	約30%	全例実施している	あり		あり	約10%	約15%	1回でよい
6	51～100人	実施してい	実施している		外注（商業検査機関）			全例実施している			22	約30%	全例実施している	あり		あり	約5%	約10%	2～3回は必
7	11～50人	実施してい	実施している				2019年4月	全例実施している			18例	約50%	全例実施している	あり		あり			1回でよい
8	201～500	症例を選ん	実施している		外注（商業検査機関）			症例により実施してい	約40%			約10%	全例実施している	なし		あり	約0%	約10%	1回でよい
9	201～500	実施してい	実施してい	院内				全例実施している			約200例	約30%	全例実施している	なし		あり	約0%	約10%	その他（具
10	201～500	実施してい	実施している			他の医療機関の検査		全例実施している			120例	約70%	全例実施している	なし		あり	約0%	約5%	1回でよい
11	11～50人	実施してい	実施している			他の医療機関の検査		その他（具 前例実施を	約50%			約0%	全例実施している	なし		なし	約0%	約0%	1回でよい
12	51～100人	移植腎機能	実施している			他の医療機関の検査		症例により実施してい	約20%			約10%	全例実施している	あり		なし	約50%	約0%	1回でよい
13	51～100人	移植腎機能	実施してい	院内				全例実施している			74	約10%	全例実施している	なし		あり	約0%	約5%	1回でよい
14	201～500	移植腎機能	実施してい	院内				症例により実施してい	約100%			約20%	全例実施している	あり		あり	約5%	約10%	1回でよい
15	51～100人	実施してい	実施予定はない																
16	51～100人	実施してい	実施している			他の医療機関の検査		全例実施している			46	約30%	その他（具 方針はまだ	なし		なし			1回でよい
17	201～500	症例を選ん	実施してい	院内				全例実施している			199	約50%	全例実施している	あり		あり	約5%	約10%	1回でよい
18	101～200	移植腎機能	実施している		外注（商業検査機関）			全例実施している			102	約20%	全例実施している	なし		あり	約0%	約20%	1回でよい
19	201～500	症例を選ん	実施してい	院内				症例により実施してい	約60%			約20%	症例により実施してい	あり		あり	約5%	約5%	その他（具
20	11～50人	症例を選ん	実施している			HLA研究所		症例により実施してい	約60%			約0%	その他（具 全例実施す	なし		なし	約0%	約0%	1回でよい
21	101～200	実施してい	実施してい	院内				全例実施している			150	約80%	全例実施している	あり		あり	約5%	約25%	2～3回は必
22	201～500	移植腎機能	実施している		外注（商業検査機関）			全例実施している			180	約10%	全例実施している	なし		あり	約0%	約5%	1回でよい
23	11～50人	症例を選ん	実施している			他の医療機関の検査		症例により実施してい	約60%			約10%	全例実施している	なし		あり	約0%	約10%	1回でよい
24	11～50人	実施してい	今後、実施予定である																
25	11～50人	移植腎機能	今後、実施予定である																
26	101～200	移植腎機能	実施してい	院内				全例実施している			146	約20%	全例実施している	あり		あり	約0%	約0%	1回でよい
27	101～200	移植腎機能	実施している		外注（商業検査機関）			全例実施している			83	約30%	全例実施している	あり		あり	約5%	約10%	1回でよい
28	101～200	実施してい	実施している			他の医療機関の検査		全例実施している			3	約70%	全例実施している	あり		あり	約35%	約35%	その他（具
29	201～500	実施してい	実施してい	院内				全例実施している			312	約50%	全例実施している	あり		あり	約5%	約15%	1回でよい
30																			
31	201～500	実施してい	実施してい	院内				その他（具 全例実施に	約70%			約30%	全例実施している	なし		あり	約0%	約35%	その他（具
32	101～200	実施してい	実施してい	院内		他の医療機関の検査		全例実施している			291	約20%	全例実施している	あり		あり	約5%	約15%	1回でよい
33	201～500	移植腎機能	実施している		外注（商業検査機関）			全例実施している			290	約20%	全例実施している	なし		あり	約0%	約10%	1回でよい
34	201～500	移植腎機能	実施している		外注（商業検査機関）			全例実施している			280	約10%	全例実施している	あり		あり	約15%	約5%	1回でよい
35	101～200	症例を選ん	実施している		外注（商業検査機関）			その他（具 尿蛋白陽性	約20%			約30%	全例実施している	なし		あり	約0%	約5%	その他（具
36	101～200	症例を選ん	実施している		外注（商業検査機関）			症例により実施してい	約60%			約40%	全例実施している	なし		あり	約0%	約10%	1回でよい
37	201～500	移植腎機能	実施してい	院内				全例実施している			300	約10%	全例実施している	なし		あり	約0%	約5%	2～3回は必

2019年1月1日～12月31日 抗HLA抗体(スクリーニング検査)実施率

	回答施設	全例 %		症例により %		未実施 %	
心臓	10	9	90			1	10
肺	8	8	100				
肝臓	19	4	21	9	47	6	32
腎臓	58	31	53	19	33	8	14
膵臓	17	5	29	5	29	7	41
小腸	8	3	38	3	38	2	25

移植施設二次調査

患者背景； 性別、年齢(歳台)、移植臓器、移植後年数、HLA適合度、免疫抑制剤、
拒絶反応歴、合併症歴、術前及び術後抗体検査歴、感染症、
移植臓器機能、その他

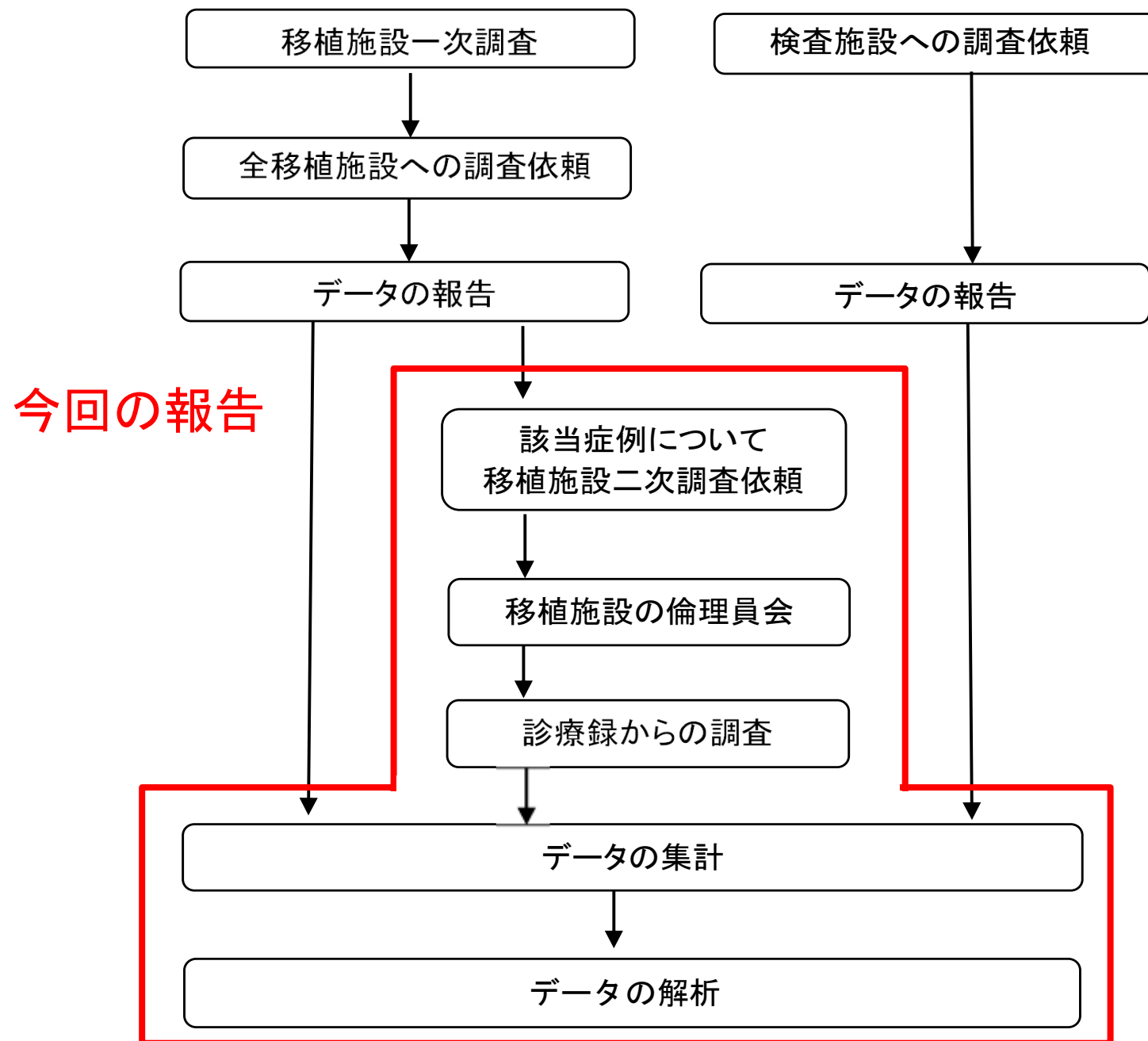
抗HLA抗体(抗体特異性同定検査)施行日および結果

移植臓器生検の有無および結果

治療方法

治療後の経過

生検以外の他の併用検査(C1q、C3d、IgG サブクラス解析など)の有無および結果



移植施設一次調査の結果

	回答施設	DSA(+)		
		施設数	症例数	治療数
心臓	10	3	4	1
肺	8	4	8	5
肝臓	19	4	8	7
腎臓	58	39	148	102
膵臓	17	1	1	1
小腸	8	0	0	0
計	120	51	169	116

51施設 169症例 について二次調査の依頼
→ 31施設 128症例 回答を得た

二次調査の依頼数と回答数

	施設数	回答施設数	症例数	回答症例数
心臓	3	2	4	3
肺	4	4	8	8
肝臓	4	4	8	9
腎臓	39	31	148	107
膵臓	1	0	1	0
	51	41	168	128
		80%		76%

結果－1 患者背景－1

移植後の年数

	心臓	肺	肝臓	腎臓
1年未満	2	5	2	12
1-3年		3	3	27
4-6年			2	29
7-10年			1	16
11-15年	1			13
16-20年				8
21-30年				2
計	3	8	9	107

免疫抑制薬

	心臓	肺	肝臓	腎臓
FK	3	6	7	77
CYA		2	1	30
MMF	2	8	5	94
AZP				1
BRD				5
RAD	1		3	38
PSL,MPS	3	6	6	99
計	3	8	9	107

結果－2 患者背景－2

既存抗体

	心臓	肺	肝臓	腎臓
＋	2	5	2	89
－		3	3	18
計	3	8	9	107

拒絶反応歴

		心臓	肺	肝臓	腎臓
細胞性	1回	1	5	3	29
	2回	1		1	4
	3回以上			1	
液性	1回	2	1	1	32
	2回				3
	3回以上				1
計		3	8	9	107

結果－3

生検の有無

	心臓	肺	肝臓	腎臓
＋	3		7	89
－		8	2	18
計	3	8	9	107

生検の所見

拒絶		心臓	肺	肝臓	腎臓
＋	IFTA				5
	AMR	1		5	57
	ACR				4
－		2		2	23
計		3		7	89

結果－4

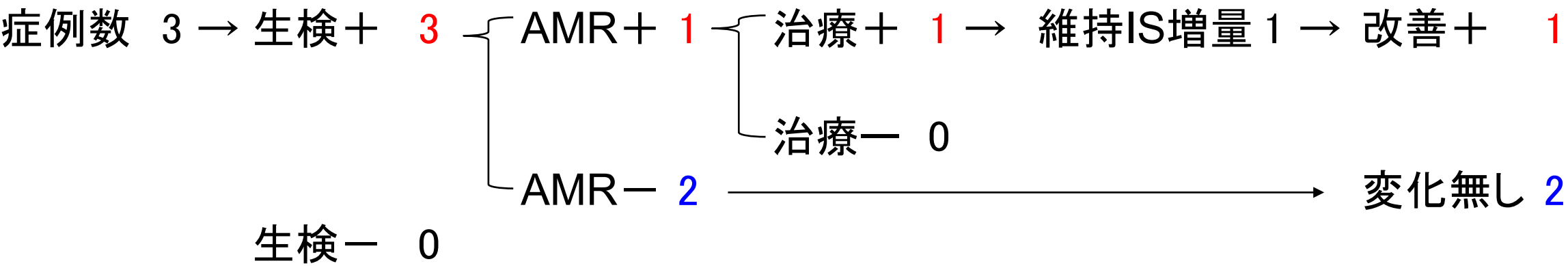
移植後の年数

	心臓	肺	肝臓	腎臓
1年未満	2	5	2	12
1-3年		3	3	27
4-6年			2	29
7-10年			1	16
11-15年	1			13
16-20年				8
21-30年				2
計	3	8	9	107

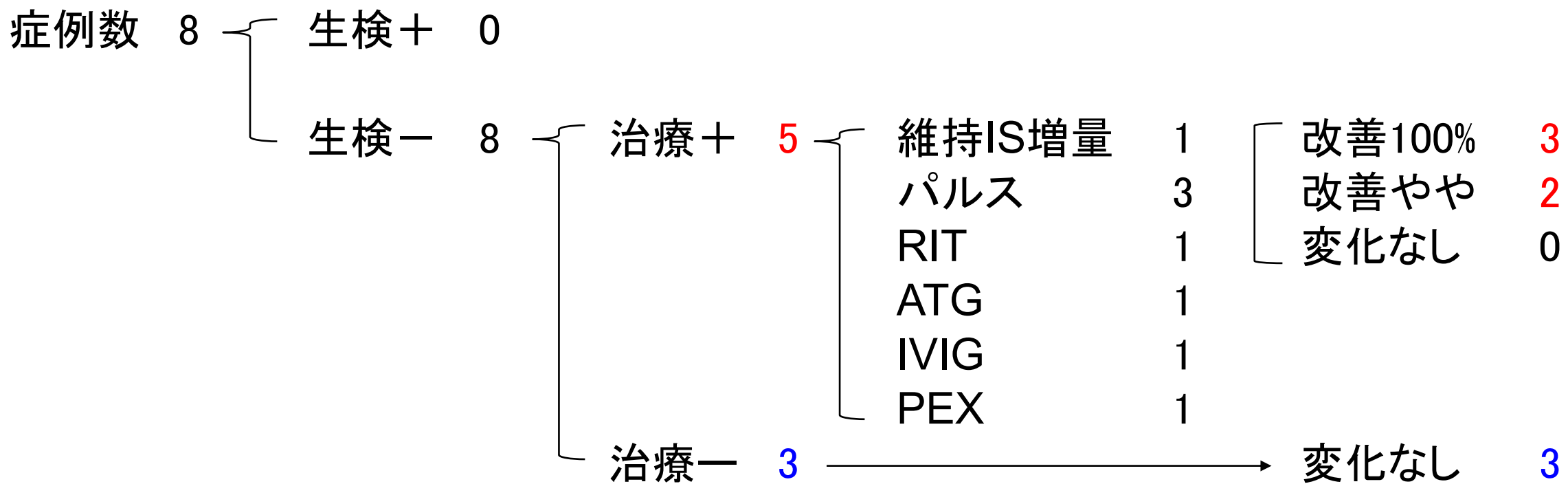
免疫抑制薬

	心臓	肺	肝臓	腎臓
FK	3	6	7	77
CYA		2	1	30
MMF	2	8	5	94
AZP				1
BRD				5
RAD	1		3	38
PSL,MPS	3	6	6	99
計	3	8	9	107

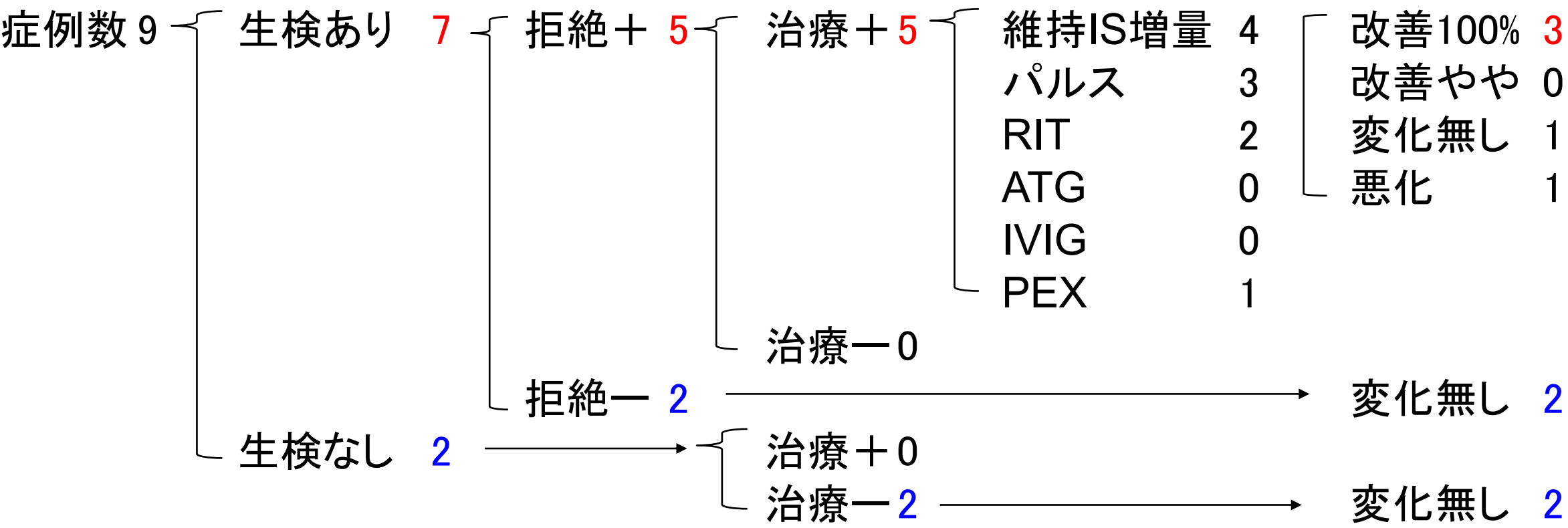
結果－5 心臓－治療



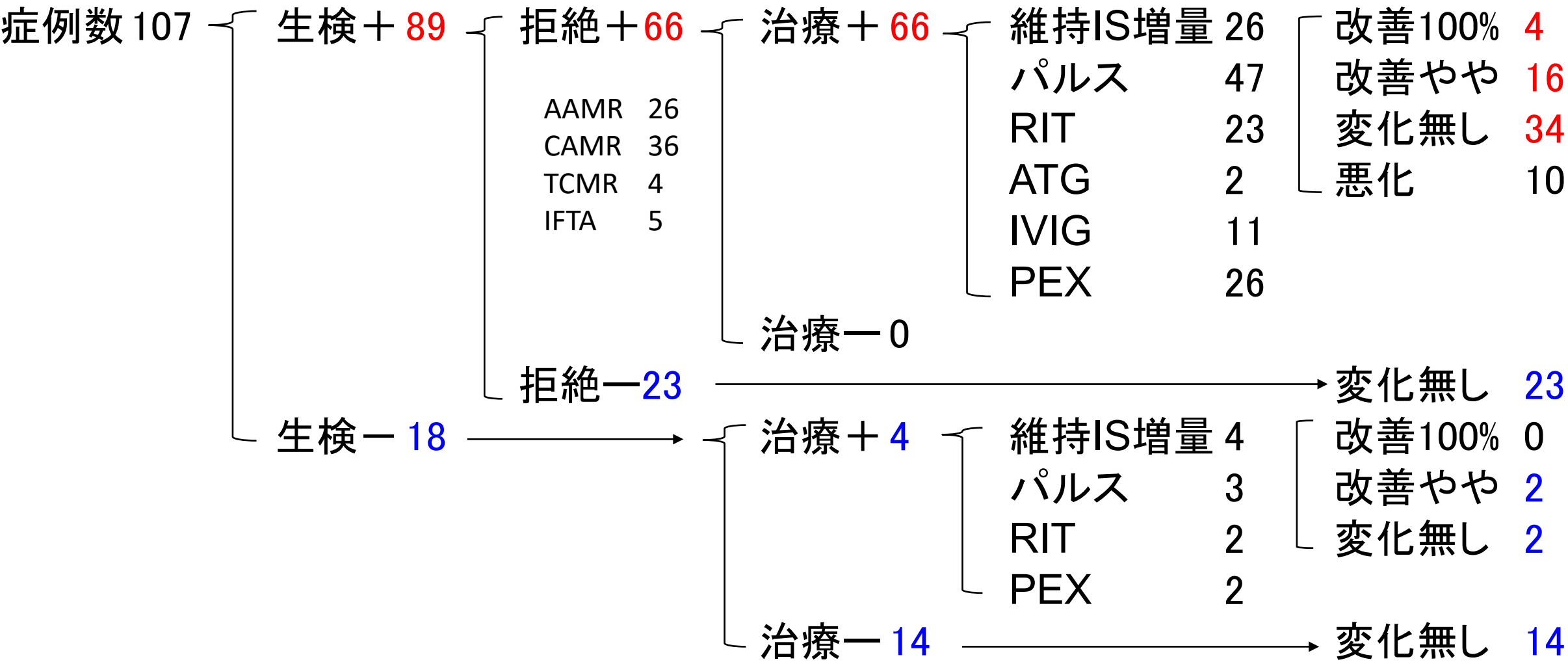
結果－6 肺－治療



結果－7 肝臓－治療



結果－8 腎臓－治療



考察

- DSA(+)症例で生検でAMR(+)となった症例での治療効果はある
心臓、肝臓、腎臓
- DSA(+)症例で生検されなくとも治療された症例での治療効果はある
肺
- 移植後のDSA検査は移植臓器の予後改善に貢献している
- 積極的なDSA検査が推奨される

進捗状況

- 臨床データ収集：江川、EPC、手良向
- 遺伝子多型解析：田中
- 抗体検査実態調査：湯沢
- 移植内科医育成：布田
- 出版：佐藤

令和4年度 第1回AMED江川班・班会議

遺伝子関連情報を基軸にした
効率的免疫抑制管理による
革新的長期管理ロジック開発

布田伸一

東京女子医科大学大学院重症心不全制御学分野

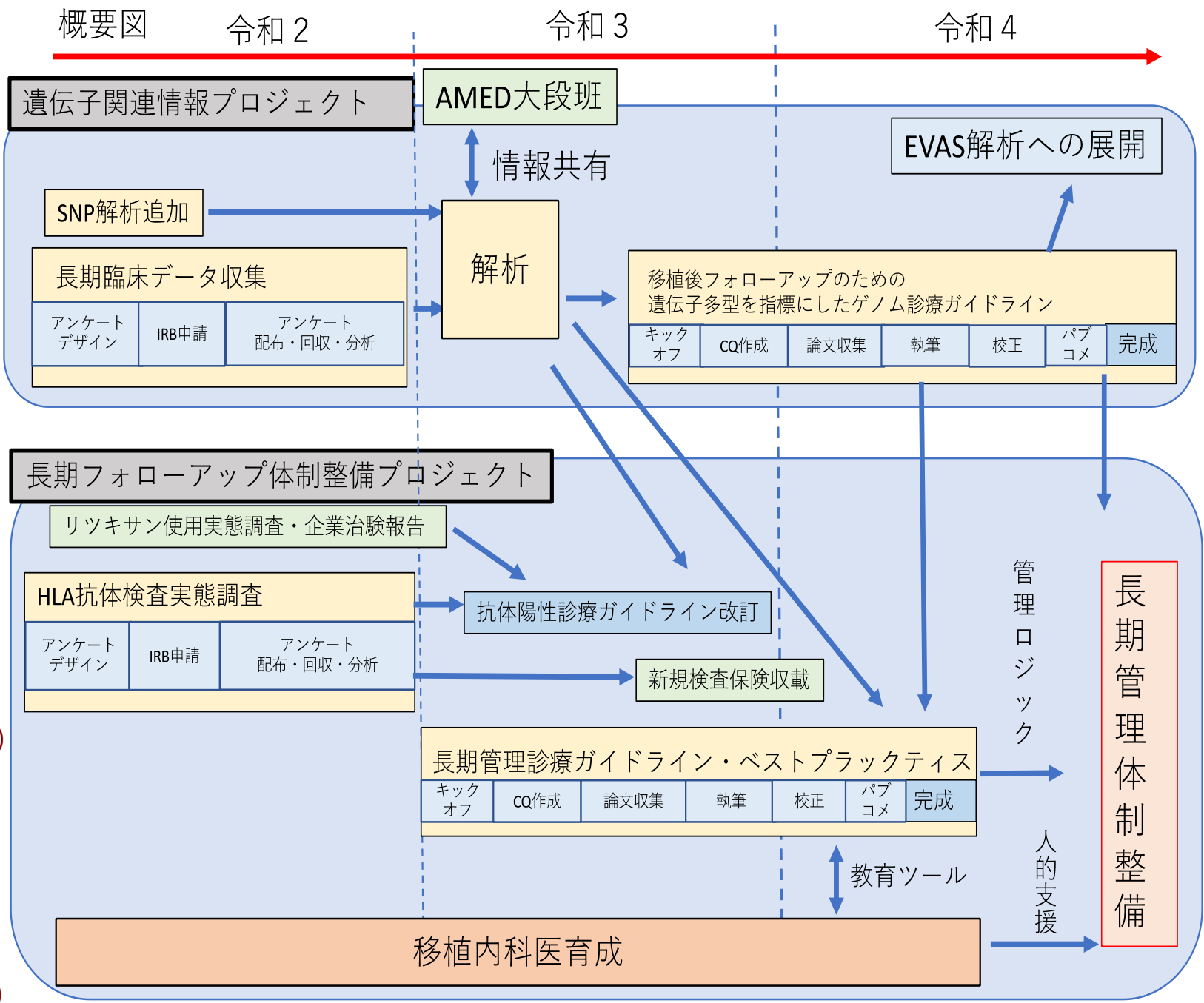
【AMED江川班】 遺伝子関連情報を基軸にした効率的免疫抑制管理による革新的長期管理ロジック開発

目的：効率的な移植後長期管理体制の確立研究構成

- ①遺伝子多型レジストリー研究
- ②抗体関連検査実態調査
- ③長期管理診療ガイドライン・ベストプラクティス作成
- ④移植内科医育成

一社)日本移植学会は2020年1月にTransplant Physician委員会発足。

- 委員長：布田伸一 (心/女子医大)
- 副委員長：酒井 謙 (腎/東邦大)
- 担当幹事：蔵満 薫 (肝/神戸大)
- 委員：高原史郎 (腎/関西Med病院)
- 海上耕平 (腎/女子医大)
- 小木曾智美 (肝/女子医大)
- 佐藤琢真 (心/北大)
- 服部英敏 (心/女子医大)
- 平間 崇 (肺/東北大)
- 吉川美喜子 (腎/京都府立医大)



移植内科医育成

2020年(R2年)

各臓器移植でアンケート調査と解析、行動開始：

<結果と課題>

- ① 臓器によって内科医の関与は全く異なる。
 - ・ 心臓→腎臓→肝臓→肺の順に内科医が関与。
 - ・ 臓器得意的なアプローチが必要。
- ② 課題
 - ・ 移植患者のみを診察するspecialistと、
 - ・ 移植施設に勤務し移植をsubspecialityとする内科医と、
 - ・ 移植施設に勤務していないが
移植患者に抵抗なくアプローチできる内科医
→ 3つに分けた教育システムの構築。

2021年(R3年)

関連内科系学会への提案・啓発活動を通して：

- ① 日本循環器学会、日本腎臓学会で報告、「肝臓」、「内科」発表。
- ② 第57回日本移植学会総会の臓器横断的シンポジウム実施、「各臓器移植における移植内科医の育成」を「移植」特集に掲載。
- ③ 第86回日本循環器学会学術集会にて、心臓移植委員会セッション「心臓移植内科医は究極の心不全専門医」実施、611セッション中、23位（15位）。
- ④ 4月の第119回日本内科学会総会にて発表。
- ⑤ 移植内科医ハンドブック作成準備。

2022年(R4年)

移植内科医ハンドブック作成。

内科医のための臓器移植診療ハンドブック（仮称）

B5版、200頁（総論、臓器別にみる内科的管理/各論）

編集委員長：布田伸一/女子医大

副委員長：酒井 謙/東邦大

担当委員：心＝佐藤琢真/北大、服部英敏/女子医大、

肺＝平間 崇/東北大

肝＝蔵満 薫/神戸大、小木曾智美/女子医大

腎＝高原史郎/関西Med病院、

海上耕平/女子医大、

吉川美喜子/京都府立医大

脾＝馬場園哲也/女子医、伊藤泰平/藤田医大

小腸＝阪本靖介/国立成育

小児＝小野博/国立成育、進藤考洋/国立成育

執筆協力者：多数

執筆締め切り：9月末

講読対象者：一般内科医（後期研修医、実地医家を含む）

日本内科学会に査読依頼（11～12月）

上梓：2023年(R5年)4月/第120回日本内科学会総会

本誌の特徴：

①国内初の一般内科医用の臓器横断的診療ハンドブック。

②「移植された臓器によるレシピエントの身体が、ドナーの付託に応えるよう、医療側も大切にケアして行く」philosophyが伝わるハンドブック。

ご静聴有難うございました

進捗状況

- 臨床データー収集：江川、EPC、手良向
- 遺伝子多型解析：大段（田中）
- 抗体検査実態調査：湯沢
- 移植内科医育成：布田（蔵満）
- 出版：佐藤 資料「臓器移植抗体陽性診療GL2022(章構成)」

臓器移植 抗体陽性 診療ガイドライン 2018年版



一般社団法人 日本移植学会
The Japan Society for Transplantation

編集

日本移植学会
臓器移植抗体陽性診療
ガイドライン策定委員会

メディカルレビュー社



日本移植学会 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 策定委員

- 理事長：江川 裕人（東京女子医科大学医学部消化器・一般外科）
委員長：佐藤 滋（秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター）
委員：赤松 延久（東京大学医学部肝胆膵外科・人工臓器移植外科）
伊藤 泰平（藤田保健衛生大学医学部移植・再生医学）
上野 豪久（大阪大学医学部小児成育外科）
大段 秀樹（広島大学医学部消化器・移植外科）
奥見 雅由（東京女子医科大学医学部泌尿器科）
阪本 靖介（国立成育医療研究センター・臓器移植センター）
高原 史郎（大阪大学医学部先端移植基盤医療学）
陳 豊史（京都大学医学部呼吸器外科）
手良向 聡（京都府立医科大学医学部生物統計学）
中川 健（東京歯科大学市川総合病院泌尿器科）
縄田 寛（東京大学医学部心臓外科）
布田 伸一（東京女子医科大学大学院重症心不全制御学分野）
羽賀 博典（京都大学医学部病理診断学）
橋口 裕樹（福岡赤十字病院移植センター移植細胞研究課）
長谷川 潔（東京大学医学部肝胆膵外科・人工臓器移植外科）
福畠 教偉（国立循環器病研究センター移植医療部）
外部評価委員：徳永 勝士（東京大学医学部人類遺伝学）
湯沢 賢治（国立水戸医療センター臓器移植外科）

（五十音順，敬称略，所属名略）

臓器移植抗体陽性診療ガイドライン

目次

● はじめに	iii
● 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員	vii
● 協力者 (Systematic Review and Writing)	viii
第1章 総論	1
第2章 抗体の定義	
A. 抗体の種類	4
1. 抗 HLA (human leukocyte antigen) 抗体陽性	4
2. 抗 non-HLA 抗体陽性	4
B. 抗体の特異性	4
1. DSA (donor specific antibody) 陽性	4
2. non-DSA 陽性	4
C. 抗体の検出時期	5
1. preformed 抗体	5
2. <i>de novo</i> (dn) 抗体	5
第3章 抗体検査法	
A. 抗体検査法の歴史	8
B. 組織適合性検査	8
1. HLA 抗体検査	8
2. クロスマッチ (リンパ球交差試験)	11
3. HLA タイピング	13
C. 結果に影響する薬剤と対処法	14
1. 抗体製剤による偽陽性	14
D. 抗 HLA 抗体保険収載	14
1. 算定要件	15
2. 施設基準	15
3. 臓器移植後抗 HLA 抗体測定の流れ図	16
4. 運用上の注意	16

第4章 移植前抗体陽性	
A. 既存抗体陽性の臨床的意義	20
CQ4-1: 既存抗体陽性は移植成績に影響するか	20
B. 既存抗体陽性への対応	27
CQ4-2: 脱感作療法は有効か	27
CQ4-3: どのような抗体陽性例で脱感作療法が必要か	32
CQ4-4: どのような脱感作療法があるのか	38
CQ4-5: 脱感作療法の評価はどのようにすべきか	44
C. non-DSA, non-HLA 抗体陽性への対応	49
CQ4-6: non-DSA や non-HLA 抗体陽性に脱感作療法は必要か	49
第5章 抗体関連型拒絶反応 (AMR)	
A. 基準・定義	54
CQ5-1: 抗体関連型拒絶反応は予後に影響するか	54
CQ5-2: preformed DSA と <i>de novo</i> DSA の区別はあるのか	61
CQ5-3: <i>de novo</i> DSA 発生率は移植後経過期間で異なるのか	68
B. 診断法	73
CQ5-4: 抗体関連型拒絶反応の診断に必要な検査項目は何か	73
CQ5-5: 抗体関連型拒絶反応の特徴的な病理組織所見は何か	79
C. 治療法	88
CQ5-6: 治療介入する判断項目は何か	88
CQ5-7: 抗体関連型拒絶反応の治療法は何かがあるのか	96
CQ5-8: 抗体関連型拒絶反応の治療評価はどうすべきか	106
CQ5-9: 抗体関連型拒絶反応の治療評価時期はいつがよいのか	111
D. non-DSA, non-HLA 抗体陽性への対応	115
CQ5-10: non-DSA や non-HLA 抗体陽性に治療介入は必要か	115
● 編集後記	120
● 索引	121

臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2022 年版 章構成

2022 年版 改訂にあたって

目次

日本移植学会 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2022 策定委員

日本移植学会 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2022 協力者

I. 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2022 改訂の手順

- ① 対象と目的
- ② 作成の基本方針
- ③ 作成の手順
- ④ 推奨グレードとエビデンスレベル
- ⑤ 責任
- ⑥ 作成資金
- ⑦ 利益相反
- ⑧ 改訂

II. 抗 HLA 抗体・non-HLA 抗体

第1章 総論・抗体の定義

- A. HLA 表記法
- B. 抗 HLA 抗体産生の機序
- C. 抗体の種類・特異性・検出時期による違い

第2章 抗体検査法

- A. 抗体検査法の歴史
 - ① HLA 抗体検査
 - ② クロスマッチ(リンパ球交差試験)
 - ③ HLA タイピング
- B. 組織適合性検査
- C. 結果に影響する薬物と対処法
- D. 抗 HLA 抗体検査保険適応

- ① 算定要件
 - ② 施設基準
- E. 新たな解析法
- ① IgG サブタイプ
 - ② C3d 抗体
 - ③ C1q binding 抗体
 - ④ エピトープ解析
 - ⑤ エプレット解析

F. 検査実施の現状

第3章 移植前抗体陽性 (腎・膵・膵腎、肝・肝腎、心・肺・心肺、小腸・肝小腸)

- A. 既存抗体陽性の臨床的意義
 - CQ-3-1: 既存抗体陽性は移植成績に影響するか
 - CQ-3-2: 抗体の種類・nMFI などによって移植成績は異なるか
- B. 既存抗体陽性への対応
 - CQ-3-3: 脱感作療法は有効か
 - CQ-3-4: どのような脱感作療法があるのか
 - CQ-3-5: どのような抗体陽性例で脱感作療法が必要か
 - CQ-3-6: 脱感作療法の時期と評価法はどのようにすべきか
 - CQ-3-7: preformed DSA は移植後消失することがあるか
 - CQ-3-8: preformed DSA 消失後再度発生した抗体は de novo DSA か
 - CQ-3-9: 脱感作療法後に移植を回避する判断基準はあるか
- C. non-DSA, non-HLA 抗体陽性への対応
 - CQ-3-10: non-DSA や non-HLA 抗体陽性に脱感作療法は必要か

第4章 抗体関連型拒絶反応 (腎・膵・膵腎、肝・肝腎、心・肺・心肺、小腸・肝小腸)

- A. 基準・定義
 - CQ-4-1: preformed DSA と de novo DSA では予後は異なるか
 - CQ-4-2: de novo DSA 発生率は移植後経過期間で異なるか
 - CQ-4-3: 抗体の種類・nMFI などによって移植成績は異なるか
- B. 診断法
 - CQ-4-4: 抗体関連型拒絶反応の診断に必要な検査項目は何か
- C. 治療法
 - CQ-4-5: 治療介入・非介入の判断基準は何か
 - CQ-4-6: 抗体陽性で治療非介入は予後不良か
 - CQ-4-7: 抗体関連型拒絶反応の治療法は何かがあるか

CQ-4-8: 抗体関連型拒絶反応の治療の評価はどうすべきか

CQ-4-9: 抗体関連型拒絶反応の治療評価時期はいつが適切か

D. non-DSA, non-HLA 抗体陽性への対応

CQ-4-10: non-DSA や non-HLA 抗体陽性に脱感作療法**治療介入**は必要か

② これからの治療薬

編集後記

III. 血液型抗体

第5章 血液型抗体

A. 総論

① 血液型

② 血液型抗体

B. 検査法

① 血液型検査法

② 抗血液型抗体検査法

第6章 血液型不適合移植（腎、肝）

A. 抗体除去療法

CQ-6-1: どのような除去療法があるか

CQ-6-2: どのような症例で除去療法を実施するのか

B. 移植の適応

CQ-6-3: 移植可否の判断基準はあるか

C. 血液型抗体による抗体関連型拒絶反応の診断

CQ-6-4: 血液型抗体関連型拒絶反応の診断基準は何か

D. 血液型抗体による関連型拒絶反応の治療

CQ-6-5: どのような治療法があるか

E. 予後

CQ-6-6: 血液型不適合移植は血液型適合移植に比べ予後は悪いか

CQ-6-7: 血液型抗体によって予後は異なるのか

F. 腎・肝以外の臓器移植

CQ-6-8: 腎・肝臓以外の臓器で血液型不適合移植は施行されているか（腎・肝以外）

G. ABO 血液型以外の血液型不一致移植

CQ-6-9: ABO 血液型以外の血液型不一致は移植可能か（全臓器）

IV. 治療薬

① 保険適応薬一覧

臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2022 策定委員

2022 年版 策定委員

理事長： 江川 裕人（日本移植学会理事長）

委員長： 佐藤 滋（日本移植学会医療標準化・移植検査委員会 委員長）

委員： 赤松 延久、伊藤 泰平、上野 豪久、日下 守、後藤 憲彦、齋藤 和英、
齋藤 満、阪本 靖介、田崎 正行、中川 健、縄田 寛、布田 伸一、橋口 裕樹、
福嶋 教偉、湯沢賢治、芳川 豊史、吉住 朋晴

緑字 2018 年版委員から継続依頼 赤字 2022 年版新規依頼

2022 年版 策定委員の担当箇所

I. 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2022 改訂の手順

①-⑧ 佐藤 滋

II. 抗 HLA 抗体・non-HLA 抗体

1章 A・C 橋口裕樹 1章 B 湯沢賢治

2章 A-E 橋口裕樹 2章 F (A-E: サポート) 湯沢賢治

3章・4章

腎 日下 守／後藤憲彦／齋藤 満

肝 赤松延久／阪本靖介

脾 伊藤泰平

心 縄田 寛／布田伸一／福嶋教偉

肺 芳川豊史

小腸 上野豪久

III. 血液型抗体

5章 A-B 橋口裕樹

6章 A-E

腎 齋藤和英／田崎正行

肝 吉住朋晴／

F 伊藤泰平／縄田 寛-布田伸-福嶋教偉／芳川豊史／上野豪久

G 日下 守-後藤憲彦-齋藤 満／赤松延久-阪本靖介／伊藤泰平／
縄田 寛-布田伸-福嶋教偉／芳川豊史／上野豪久

IV. 治療薬

①-② 中川健

編集後記 佐藤 滋

監修・アドバイザー 大段秀樹／高原史郎／長谷川 潔

外部評価委員 一戸辰夫 広島大学血液・腫瘍内科

田中秀則（公財）HLA 研究所

小林孝彰 愛知医科大腎移植外科

徳永勝士 国立国際医療研究センター

まとめ

① 遺伝子多型レジストリー研究

- レジストリー1264症例臨床データ収集終了し解析はじまる
- 遺伝子多型解析これから
- ゲノム診療ガイドライン作成令和4年度内は厳しい

② 抗体関連検査実態調査

- 実態調査・論文化進行中
- 「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン2018年版」改訂進行中
- 新規抗体検査保険収載（令和4年改定） 進行中

③ 長期管理診療ベストプラクティス作成（ハンドブックに包括？）

④ 移植内科医育成

- 内科医のための臓器移植診療ハンドブック執筆中
- 内科関連学会連携進行中

今後の進め方

課題

- AMED内田班連携のありかた
 - 個人情報保護法からみたAMED内田班とのデーター共有の進め方
- 追加解析結果出版について
 - 施設ごとの論文は遠慮なく
 - さまざまな切り口で積極的にデーターベースを利用して論文作成
- 2024年以降のレジストリー管理

2021年10月時点予測ロードマップ

