

抗 HLA 抗体陽性例の腎移植

田邊一成

はじめに

近年の免疫抑制療法の著しい進歩により、わが国の腎移植の生着率は著しく向上したと言っても過言ではない。シクロスポリン(CsA), タクロリムス(FK)といったカルシニューリン阻害薬やミコフェノール酸モフェチル(MMF), ミゾリピン(MZ)などの代謝拮抗薬, あるいは, ヒト T 細胞の IL-2 受容体, CD25 に対する抗体であるバシリキシマブなどが大きく貢献したことは言うまでもないことである¹⁾。例えば, これら強力な免疫抑制薬の使用により ABO 血液型不適合移植症例でも術前に血漿交換を行い, 脾臓摘出あるいは脾臓摘出なしで抗 CD20 抗体, リツキシマブを併用することにより高い生着率を得ることができるようになっている^{2~4)}。

しかしながら, 一方でこれら強力な免疫抑制療法をもつてしても治療に抵抗を示す症例が存在するのも事実であり, このような難治性の拒絶反応について, ドナー特異的抗体(donor specific antibody : DSA)が引き起こす抗体関連拒絶反応(antibody mediated rejection : AMR)が大きく関わっていることが指摘されている⁵⁾。抗 HLA 抗体についての理解はここ数年の間に急速に進みつつあり, 腎移植における抗 HLA 抗体の意義についての多くの知見が得られつつある。

一方, 抗 HLA 抗体に関する研究ではまだ測定系, データの解析・解釈について混乱があり一定の見解が得られていない状況である。したがって, 抗 HLA 抗体と腎移植の関連について述べる前に, いくつかの点についてあらかじめ明らかにしておく必要がある。従来, 欧米からの報告の多くで, PRA(panel reactive antibody)という用語が用いられており, この値が高い症例の場合, 免疫学的感作状態にあ

ると考えられている。従来, PRA 検査をはじめとした抗 HLA 抗体の検査そのものが, 費用がかかること, 保険適用となっていないことなどから, 本邦ではほとんど行われていなかったが, 免疫抑制の individualization をさらに進めるためには必須の検査となってくるものと思われる。

本稿では, 抗 HLA 抗体の考え方, 測定法, 腎移植におけるその意義などについて概説することとする。

抗 HLA 抗体測定法のいろいろ

従来, 本邦では CDC(complement dependent cytotoxicity)による抗ドナー HLA 抗体の検索のみが行われてきた。しかしながらこの検査法では, 明らかな移植禁忌である T cell 抗体陽性例の検出以外, 実際のところ臨床的には有用性が認められていない。現在, われわれは抗体のチェックを以下のようなさまざまな方法で行っている。

1. CDC

従来より行われてきた microcytotoxicity により抗体の存在をみる方法である。cytotoxic effect をみることもできるものの, 一般に感度は良くない。

2. Flowcytometric crossmatch

ドナーリンパ球とレシピエント血清を混ぜて, これに抗ヒト IgG 抗体(FITC ラベル)を混ぜ反応するもののみをレーザーにより検出する方法である。抗ドナー抗体の存在を CDC より感度良く明らかにすることはできるものの, cytotoxicity をみることはできない。

3. Luminex single antigen method

各 HLA 抗原に対する抗体の有無をみるものであり, 通常は HLA 抗原を付着させたビーズに血清を加えて, 陽性反応を示すかどうかをレーザーを用いて判定するものである。非常に感度が良く, 少量の抗体であっても検出できる。しかし, この方法によって検出された抗体が果たして実際の腎移植成績にどのような影響を及ぼしているかはいまだ

不明である。

抗 HLA 抗体の成因

抗 HLA 抗体は主に輸血、妊娠、過去の移植によって引き起こされることが知られており、特に夫から妊娠歴のある妻への移植では注意すべきである。また、より多くの HLA 抗原に曝露されるほど、多くの患者が強く感作されるといわれている。例えば、一次移植を受けただけでは 10% 以下の症例しか感作されないものの、同時に移植腎摘出時に輸血を受けるとその割合は 80% へと上昇するといわれている⁶⁾。また妊娠での感作率は 5% 内外といわれているが、さらに輸血が加わるとそれは 50% へと上昇するといわれている⁷⁾。ちなみに、輸血単独の場合の感作率は 10% といわれていることから、ほぼ相乗的感作率と言える。このような感作状態はよく知られているように、抗イデオタイプ抗体などの産生により一部症例を除いては時間の経過とともに消失していくが、約 10~15% の症例では抗体消失をみることなく、移植そのものが不可能となり問題となってくる⁸⁾。HLA class I 分子に対する IgG サブクラス抗体は、腎移植後の拒絶反応、移植腎喪失と強く関連することが知られている⁹⁾。従来の CDC による方法は、いわゆる functional assay という側面はあるものの感度の点で良好とは言えなかった。CDC は T cell crossmatch 陽性の場合の禁忌例の検出には有用であり、また、ある程度の予後との相関はあるものの、実際的には有用性が大きいとは言えない。一方、flowcytometric crossmatch は CDC に比べその感度は上昇し、拒絶反応の頻度とは良好な相関が得られたものの、移植腎の予後との相関は明らかではない¹⁰⁾。近年、PRA を指標とした移植成績の解析が行われ、拒絶反応発生頻度との有意な相関、特に血管型拒絶反応を主とする重症拒絶反応との相関が報告されている。さらに移植臓器の予後との相関も認められ、その有用性は非常に高い^{11~15)}。

抗 HLA 抗体の腎移植における意義

臨床経過をよく反映する指標として PRA が導入されて久しく、多くの報告で PRA 陽性と腎移植後の拒絶反応の頻度や程度が相関することが報告されている^{11~15)}。われわれも PRA にて術前リスクを評価しており、拒絶反応の発生との間に有意な相関を認めている。特に近年、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルなどの強力な免疫抑制薬の導入以来、純粋な細胞性拒絶反応を認めることは稀と

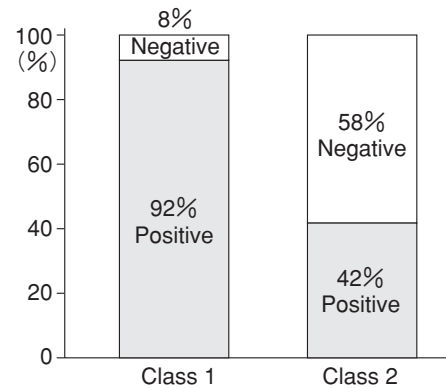


Fig. 1 Class 1 and 2 anti-HLA antibody positivity by the LABScreen single antigen method

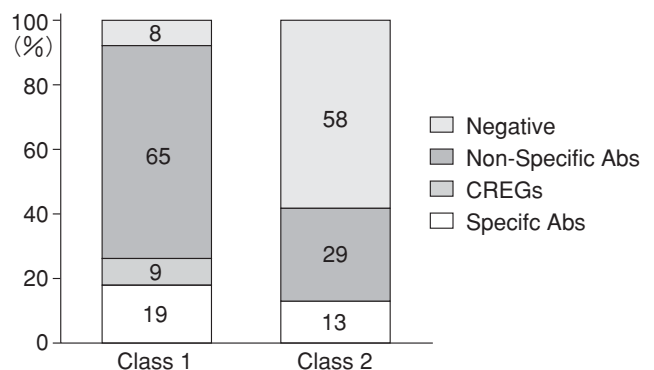


Fig. 2 Donor specificity of anti-HLA antibody by the LABScreen single antigen method

なってきた。つまり、細胞性拒絶反応が少なくなったため拒絶反応全体の頻度は減少しているものの、液性ないし血管型の拒絶反応の占める割合が相対的に増加している。われわれの症例の PRA class I, II 陽性別にみた拒絶反応の頻度をみると、PRA 陽性例では約 80% に拒絶反応を認めており、その拒絶反応のほとんどが液性、血管型であることは注目に値する(図 1~4)¹⁶⁾。これらのデータは従来報告されてきたデータとよく一致するものであり、PRA 陽性例の多くが液性、血管型などの比較的強い拒絶を受けやすいことが確認された。すなわち、必ずしも抗ドナー抗体が出ているわけではなくても、非特異的抗 HLA 抗体を持つ症例で液性因子の関与する拒絶反応が多いことが注目される。このように、既存抗体としての抗 HLA 抗体が非常に重要であることがわかってきたわけであるが、その対策はどうすべきかということが次に問題となる。

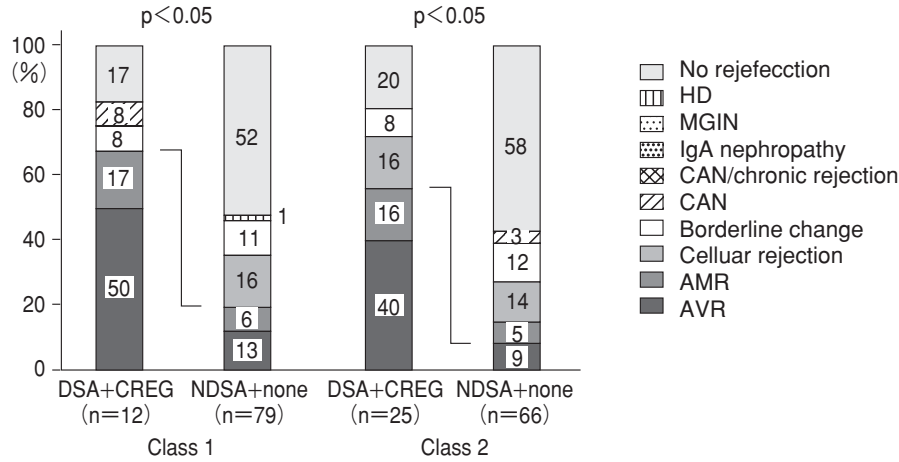


Fig. 3 Acute rejection within 6 months after renal transplantation
 DSA/CREG-positive patients showed a significantly higher incidence of AVR and AMR compared to negative patients ($p < 0.05$).

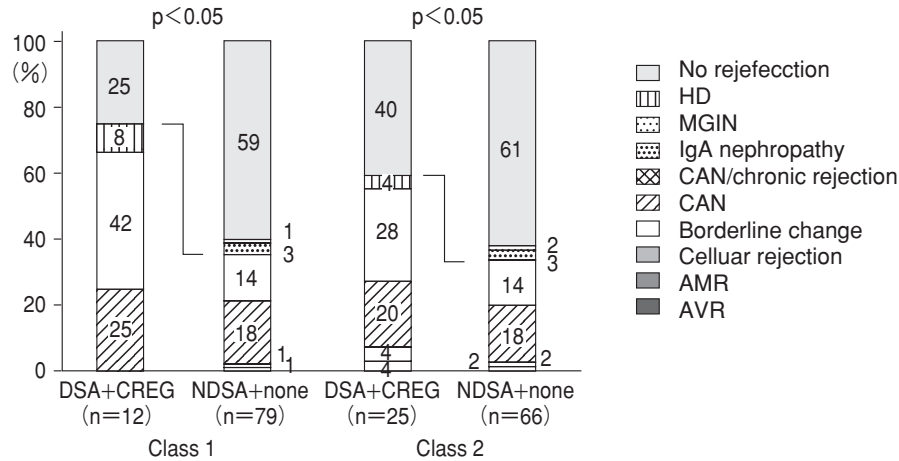


Fig. 4 Rejection 6 months or later after renal transplantation
 DSA/CREG-positive patients showed a significantly higher incidence of CAN or CAN with chronic rejection compared to negative patients ($p < 0.05$).

(文献 16 より引用)

抗 HLA 抗体陽性例に対する対策

抗 HLA 抗体陽性例に対し、術前より長期間にわたり免疫抑制を行うことはしばしば行われている¹⁷⁾。われわれは以前より、ABO 血液型不適合腎移植において術前 7 日前より FK, MMF, ステロイドを用いた免疫抑制を行い、有意な拒絶反応低下を認めている。特に B cell function を抑制するために MMF は有用と考えられる。しかしながら、免疫抑制単独での脱感作療法には限界があるのも事実である。近年、リツキシマブの投与による術前脱感作も行われているが、単独投与による脱感作率は高いものではない¹⁸⁾。多くの場合、以下に述べる血漿交換免疫グロブリン投与

(intravenous immunoglobulin : IVIG) などとの併用が行われている。

IVIG 療法は、本来、感染防御、自己免疫疾患などに行われてきた治療法の一つである^{19~21)}。1990 年代初頭より、IVIG は高感作者に対する HLA 抗体活性を低下させる方法として用いられるようになった^{22~25)}。Jordan らは 1991 年 *in vitro* で IVIG による lymphocytotoxic antibody の抑制に成功したことを報告している²⁶⁾。Tyan らは 1994 年に、18 例の PRA 高値の患者血清に免疫グロブリン製剤を加え *in vitro* ながら PRA を 4~70% 低下させることに成功している²⁷⁾。さらに Tyan らは、highly sensitized の 13 歳男児移植待機患者 (PRA 95%) に対して IVIG を行い、PRA が

15%まで低下し、移植を行い拒絶反応を受けることなく経過している症例を報告している²⁷⁾。Glotz らは、19 例の PRA 陽性患者血清に免疫グロブリン製剤を加えると PRA は有意差をもって低下することを確認した²⁸⁾。さらに彼らは 10 例の高 PRA 患者に対し、IgG 0.4 g/kg 4 日間の IVIG を行っているが、術前平均 PRA 50%あった患者のうち約 50%で PRA 値の低下を認めている²⁸⁾。IVIG 後の抗 HLA 抗体は、多くの症例で PRA が低下し、少なくともかなりの期間、低下したままであったことは注目に値する。Glotz らは、さらに IVIG にて% PRA を低下させた 10 症例に対し腎移植を行い、タクロリムス、MMF、ステロイドにて免疫抑制し、2 例が graft loss(1 例は動脈血栓、1 例は拒絶反応)となったものの残りの 8 症例は拒絶も受けず、全く問題なく生着中と報告している²⁹⁾。

さらに最近、Jordan らのグループは、抗 HLA 抗体陽性例(クロスマッチ陽性例)に対し、術前リツキシマブ投与、IVIG を組み合わせた脱感作療法を行い良好な成績を報告している³⁰⁾。20 例の患者に脱感作を行い、16 例(80%)の患者が腎移植を受けて、1 年後の時点で全員が生着し、移植腎生着率は 94%であったとしている。平均の PRA レベルは 2 回の IVIG 後は、脱感作前に比べて 44%に低下していたとしている。4 例の患者で移植が行っていないが、3 例は PRA が 50%以上であったとしている。この報告がきわめて重要である点は、高感作状態であってもそのほとんどで脱感作が可能であり、移植も安全に行えることが証明されたことである。今後、高感作症例への腎移植の道が大きく開けたことになる。このように、術前に抗 HLA 抗体陽性者に IVIG を行い% PRA を低下させ、安全に腎移植を行うことが可能となるとの報告がなされている。

一方、拒絶反応の予防に IVIG が有用との報告もあり、Peraldi らは 0.4 g/kg/day の IVIG を手術日から 5 日間投与し、5 年生着率は有意に IVIG 群が高いことを示した(68% vs. 50%)³¹⁾。

さらに最近になり、腎移植後の抗体関連拒絶反応に対し IVIG が有効との報告もみられる³¹⁾。Jordan らは臓器移植後に液性拒絶反応を起こした 10 例に対し IVIG を行い、全例で拒絶反応の改善を認めたと報告している³²⁾。Luke らも、抗リンパ球抗体無効の難治性拒絶反応を示した 4 例に対し、2 g/kg の IVIG を行い、4 例中 3 例に拒絶反応の改善を認めている³³⁾。Casadeli らは、30 例のステロイド抵抗拒絶反応を起こした腎移植患者を 2 群に分け、1 群で IVIG、2 群で OKT 3 を投与している。ここでは両群ともに治療効果は良好で大きな差は出なかったものの、明らかに IVIG

群で拒絶反応再発が少なかった(IVIG vs. OKT 3: 再拒絶反応率は各々 46%, 75%)と報告している³⁴⁾。

このようにさまざまな方法で脱感作することにより、抗 HLA 抗体陽性例の腎移植を可能とし、かつ安全に良好な成績を出すことを可能にしている。特に、近年導入されたリツキシマブや IVIG はかなり大幅に移植成績を向上させており、今後、抗 HLA 抗体陽性例の短期成績のみならず長期成績の飛躍的向上も期待できるものと考えられる。

おわりに

抗 HLA 抗体陽性例の腎移植につき、最近の報告をもとに現時点でのわれわれの考えを概説した。

追記(注): リツキシマブは現在腎移植の適応となっていないため各施設の倫理委員会の許可のもとに使用している。

文献

1. Sollinger H, Kaplan B, Pescovitz MD, Philosophe B, Roza A, Brayman K, Somberg K. Basiliximab versus antithymocyte globulin for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2001 ; 72 : 1915-1919.
2. Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant* 2005 ; 5 : 145-148.
3. Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, Samaniego M, Haas M, King KE, Shirey RS, Simpkins CE, Montgomery RA. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 1315-1322.
4. Tanabe K, Ishida H, Shimizu T, et al. Evaluation of two different preconditioning regimens for ABO-incompatible living kidney donor transplantation. *Contr Nephrol* 2008 ; 162 : 1-14.
5. Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Mauiyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D, Farrell ML, Williams WW, Delmonico FL, Cosimi AB, Colvin RB, Saidman SL. Acute humoral rejection in renal allograft recipients : I . Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* 2001 ; 71 : 652-658.
6. Scornik JC, Ireland JE, Howard RJ, et al. Assessment of the risk for broad sensitization by blood transfusions. *Transplantation* 1984 ; 37 : 249-253.
7. Scornik JC, Ireland JE, Salomon DR, et al. Pretransplant blood transfusions in patients with previous pregnancies. *Transplantation* 1987 ; 43 : 449-450.
8. Barkley SC, Sakai RS, Ettenger RD, et al. Determination of antiidiotypic antibodies to anti-HLA IgG following blood transfusions. *Transplantation* 1987 ; 44 : 30-34.

9. Taylor CJ, Chapman JR, Ting A, et al. Characterization of lymphocytotoxic antibodies causing a positive crossmatch in renal transplantation : Relationship to primary and regraft outcome. *Transplantation* 1989 ; 48 : 953-958.
10. Talbot D, et al. The relevance of a more sensitive crossmatch assay to renal transplantation. *Transplantation* 1989 ; 47 : 552-555.
11. Monteiro F, et al. Identification of patients at high risk of graft loss by pre- and posttransplant monitoring of anti-HLA antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay. *Transplantation* 1997 ; 63 : 542-546.
12. Kerman RH, et al. Correlation of ELIZA-detected IgG and IgA anti-HLA antibodies in pretransplant sera with renal allograft rejection. *Transplantation* 1996 ; 62 : 201-205.
13. Halloran PF, et al. The significance of the anti-class I response. II : Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation* 1992 ; 53 : 550-555.
14. Barr ML, et al. Effect of anti-HLA antibodies on the long-term survival of heart and kidney allografts. *Transplant Proc* 1993 ; 25 : 262-264.
15. Brandle D, et al. Contribution of donor-specific antibodies to acute allograft rejection : Evidence from B cell-deficient mice. *Transplantation* 1998 ; 65 : 1489-1493.
16. Tanabe K, et al. Antibody-mediated rejection : a single center experience at Tokyo Women's Medical University. *Clin Transplants* 2006 ; 363-369.
17. Tanabe K, et al. Kidney transplantation for highly sensitized recipients : The effect of splenectomy, plasma exchange, and heavy immunosuppression in induction phase. *Therapeutic Plasmapheresis* 1991 ; 9 : 537-542.
18. Vieira CA, et al. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation : 1. safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation* 2004 ; 77 : 542-548.
19. Keveri SV, et al. Intravenous immunoglobulins (IVIg) in the treatment of autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 1991 ; 86 : 192.
20. Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 107.
21. Rossi F, et al. Antiidiotypic suppression of autoantibodies with normal polyspecific immunoglobulins. *Res Immunol* 1989 ; 140 : 19.
22. Kekomaki R, et al. Improved response of patients refractory to random-donor platelet transfusions by intravenous gamma globulin. *Ann Intern Med* 1984 ; 76 : 199.
23. Kurtzberg J, et al. Treatment of platelet alloimmunization with intravenous immunoglobulin : Two cases reports and review of the literature. *Am J Med* 1987 ; 83(Suppl 4A) : 30.
24. Kickler T, et al. A randomized, placebo-controlled trial of intravenous gammaglobulin in alloimmunized thrombocytopenic patients. *Blood* 1990 ; 75 : 313.
25. Nugent DJ. Alloimmunization to platelet antigens. *Semin Hematol* 1992 ; 29 : 83.
26. Jordan SC, Tyan D. Intravenous gamma globulin (IVIg) inhibits lymphocytotoxic antibody *in vitro*. *J Am Soc Nephrol* 1991 ; 2 : 803.
27. Tyan DB, et al. Intravenous immunoglobulin suppression of HLA alloantibody in highly sensitized transplant candidates and transplantation with a histocompatible organ. *Transplantation* 1994 ; 57 : 553.
28. Glotz D, et al. Inhibition of anti-HLA antibodies cytotoxicity by intravenous polyclonal immunoglobulins (IVIg). *J Am Soc Nephrol* 1992 ; 3 : 860.
29. Glotz D, et al. Intravenous immunoglobulins and kidney transplantation in patients with anti-HLA antibodies. In : *Advances in Nephrology. Adv Nephrol Necker Hosp* 2000 : 221-232.
30. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 242-251.
31. Peraldi MN, et al. Long-term benefit of intravenous immunoglobulins in cadaveric kidney retransplantation. *Transplantation* 1996 ; 62 : 1670.
32. Jordan SC, et al. Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. *Transplantation* 1998 ; 66 : 800.
33. Luke PPW, et al. IVIG rescue therapy in renal transplantation. *Transplant Proc* 2001 ; 33 : 1093.
34. Casandei DH, et al. A randomized prospective comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid resistant rejection. *Transplantation* 2003 ; 71 : 53.