

# 臓器移植 抗体陽性



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

## 診療ガイドライン

# 2018年版

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



# 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





## はじめに

1980年代および1990年代における免疫抑制薬の開発は、T細胞免疫制御に重点を置いたもので、プロトコルの有効性が高まるにつれ、急性拒絶反応の発生率は大幅に低下した。この成功により、抗体関連型に対する制御が相対的に欠けていることが明らかになり、graft lossにおける急性および慢性の抗体関連型拒絶反応(AMR)の重要性が浮き彫りとなった。HLA抗体の検出と特性確認に固相免疫測定法(SPI)が導入されている。CDCよりも高感度であり、ドナー特異的抗体(DSA)の解釈に新しいパラダイムがもたらされた。特に、Luminex装置でのSPIはCDCで検出できない抗体が検出可能になったが、これらの抗体の臨床的意義は完全には解明されていない。しかし、これらの抗体検出は、感作患者の管理に変化をもたらしている。このことは、すべての臓器移植において共通であり、診療に関わるガイドラインが必要になっている。

そこで『Minds診療ガイドライン作成の手引き2007』や『Minds診療ガイドライン作成マニュアル Ver.2.0(2016.03.15)』などを参考に本ガイドラインを作成することにした。「ガイドライン策定(作成)委員」を日本移植学会理事長 江川裕人が任命、移植学会医療標準化(旧ガイドライン)委員会が「ガイドライン統括委員会」となり、同委員会委員長の佐藤滋が策定委員長を兼務した。そして、策定委員が「システムティックレビュー」と解説記事を担当する協力者を募った。策定作業の最初に、臓器移植抗体陽性に対する診療にできる限り役立つと考えられるクリニカルクエスション(clinical question; CQ)を第4章と第5章に設けた。その後、各CQに対する文献検索を行い、『Minds診療ガイドライン作成の手引き2007』にしたがって採用する文献のエビデンスレベルを評価し、エビデンスレベルや臨床上の適用性を加味して推奨グレード(度)を設定した。基本的には各CQに対する推奨グレードを付記したステートメントを提示し、解説を加え、最後に参考文献を掲載した。ただし、病理組織所見 CQ5-5にはステートメント、推奨グレード、参考文献のエビデンスレベルは記載していない。また、第2章と第3章にはCQを設けていない。本ガイドラインはすべての臓器移植における抗体陽性の診療ガイドラインであり、各CQに対するステートメントと推奨グレードは臓器別に記載し、これを総合した「臓器共通」ステートメントを提示している。しかし、臓器によって蓄積されたエビデンスや臓器ごとの特性が異なることから、腎移植の推奨グレードを「臓器共通」グレードの基本とした。

本ガイドラインは国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の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)「臓器移植における抗体関連型拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究(江川裕人班)」(2017年度-2019年度)の一環として作成された。本ガイドラインの記述内容に対する責任は日本移植学会が負う。しかし、個々の診断・治療において本ガイドラインを用いる最終判断と責任はその利用者が行うべきものである。最後に日本移植学会で

は COI 委員会を設置している。本ガイドラインの作成に関わる各委員個人と企業間との利益相反は存在するが、本ガイドラインの内容は科学的根拠に基づくものであり、特定の営利・非営利団体や医薬品、医療用製品等との利害関係による影響を受けたものでない。

一般社団法人日本移植学会  
臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会

# 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

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）  
福寫 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）

日本移植学会  
臓器移植抗体陽性診療ガイドライン  
協力者  
(Systematic Review and Writing)

【腎】

- 海上 耕平 (東京女子医科大学医学部腎臓内科 / 移植管理科)  
岡田 大吾 (東京女子医科大学医学部泌尿器科)  
角田 洋一 (東京女子医科大学医学部泌尿器科)  
野口 浩司 (九州大学医学部臨床・腫瘍外科)  
阪野 太郎 (東京女子医科大学医学部泌尿器科)  
松永 知久 (大阪医科大学医学部泌尿器科)  
三宅 克典 (湘南鎌倉総合病院腎移植外科 / 東京女子医科大学医学部泌尿器科)

【肝】

- 内田 孟 (国立成育医療研究センター・臓器移植センター)  
佐々木健吾 (国立成育医療研究センター・臓器移植センター)  
富樫 順一 (東京大学医学部肝胆膵外科・人工臓器移植外科)  
吉澤 淳 (京都大学医学部肝胆膵・移植外科)

【膵】

- 會田 直弘 (藤田保健衛生大学医学部移植・再生医学)  
浅岡 忠史 (大阪大学医学部消化器外科)  
穴澤 貴行 (京都大学医学部肝胆膵・移植外科)  
岩本 整 (東京医科大学八王子医療センター腎臓外科)  
大島 稔 (香川大学医学部消化器外科)  
大野慎一郎 (長崎大学医学部移植・消化器外科)  
加来 啓三 (九州大学医学部臨床・腫瘍外科)  
栗原 啓 (藤田保健衛生大学医学部移植・再生医学)  
小林 隆 (新潟大学医学部消化器・一般外科)  
佐藤 直哉 (福島県立医科大学医学部肝胆膵・移植外科)  
田原 裕之 (広島大学医学部消化器・移植外科)  
戸子台和哲 (東北大学医学部消化器外科学分野)  
平光 高久 (名古屋第二赤十字病院移植・内分泌外科)  
渡辺 正明 (北海道大学医学部移植外科学分野)

【心】

- 網谷 英介 (東京大学医学部循環器内科)

木村 祐樹 (国立循環器病研究センター移植医療部)  
斎藤 俊輔 (国際医療福祉大学心臓血管外科)

### 【肺】

大石 久 (東北大学加齢医学研究所呼吸器外科)  
大角 明宏 (京都大学医学部呼吸器外科)  
大谷 真二 (岡山大学病院臓器移植医療センター)  
大藤 剛宏 (岡山大学病院臓器移植医療センター)  
栢分 秀直 (京都大学医学部呼吸器外科)  
神崎 隆 (大阪大学医学部呼吸器外科)  
合地 史明 (京都大学医学部呼吸器外科)  
佐藤 雅昭 (東京大学医学部呼吸器外科)  
白石 武史 (福岡大学医学部呼吸器外科)  
高萩 亮宏 (京都大学医学部呼吸器外科)  
中島 崇裕 (千葉大学医学部呼吸器病態外科)  
中島 大輔 (京都大学医学部呼吸器外科)  
前田寿美子 (獨協医科大学医学部呼吸器外科学)  
松田 安史 (東北大学加齢医学研究所呼吸器外科)  
松本桂太郎 (長崎大学医学部腫瘍外科学)  
宮崎 拓郎 (長崎大学医学部腫瘍外科学)  
宮原 聡 (京都大学医学部呼吸器外科)  
和田 啓伸 (千葉大学医学部呼吸器病態外科)

### 【小腸】

岡島 英明 (京都大学医学部肝胆膵・移植外科)  
岡本 晋弥 (京都大学医学部肝胆膵・移植外科)  
岡本 竜弥 (京都大学医学部肝胆膵・移植外科)  
工藤 博典 (東北大学医学部小児外科)  
児玉 匡 (大阪大学医学部小児成育外科)  
高橋 良彰 (九州大学医学部小児外科)  
野口 侑記 (大阪大学医学部小児成育外科)  
福田 晃也 (国立成育医療研究センター・臓器移植センター)  
松浦 俊治 (九州大学医学部小児外科)  
山田 洋平 (慶応義塾大学医学部小児外科)  
山木 聡史 (東北大学医学部小児外科)  
吉丸耕一郎 (九州大学医学部小児外科)  
柳 佑典 (九州大学医学部小児外科)  
和田 基 (東北大学医学部小児外科)

(臓器別五十音順, 敬称略, 所属名略)



# 第 1 章



# 総論

## 総論

本ガイドラインでは、抗体と組織適合性検査法、次いで移植前抗体陽性と移植後抗体関連型拒絶反応 (antibody-mediated rejection : AMR) について CQ を設けた。CQ は章ごとに連番記述とし、各 CQ の臓器別ステートメントと推奨グレードを記載し、次いでそれぞれの解説および参考論文を交えた構成とした。臓器別ステートメントを統括して、臓器共通ステートメントと推奨グレードを付記した。図表の番号も章ごとに連番とした。

ステートメントの推奨グレードと参考論文のエビデンスレベルは下記のような基準に基づきまとめた。また、文中頻回に使用される略語の一覧を記す。

[表1-1] 推奨グレードとエビデンスレベル

推奨グレード (Minds 推奨グレード A-D にしたがう)	
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり、行うように勧められる。
C1	科学的根拠はないが、行うように勧められる。
C2	科学的根拠はないが、行われないように勧められる。
D	無効性や害を示す科学的根拠があり、行わないように勧められる。
エビデンスレベル	
I	レビュー/ランダム化比較試験のメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IV	分析疫学研究
V	記述研究
VI	データに基づかない専門家の意見

### 略語一覧

aAMR	: acute antibody-mediated rejection	ISHLT	: International Society of Heart and Lung Transplantation
ACR	: acute cellular rejection	IVIG	: intravenous immunoglobulin
AMR	: antibody-mediated rejection	LB	: lymphocytic bronchiolitis
BOS	: bronchiolitis obliterans	MFI	: mean fluorescence intensity
BTS	: British Transplant Society	MICA	: major histocompatibility complex class I-related chain A
cAMR	: chronic antibody-mediated rejection	PE	: plasma exchange
CDC	: complement-dependent cytotoxicity	PGD	: primary graft dysfunction
CLAD	: chronic lung allograft dysfunction	PRA	: panel reactive antibody
CREG	: cross-reactive group	rATG	: rabbit antithymocyte globulin
DSA	: donor specific antibody	SAB	: single antigen beads
dnDSA	: <i>de novo</i> donor specific antibody	SPI	: solid-phase immunoassays
DTT	: dithiothreitol	TCR	: T cell-mediated rejection
FCXM	: flow cytometry crossmatch		
HLA	: human leukocyte antigen		

# 第 2 章



## 抗体の定義

### A 抗体の種類

#### 1 抗 HLA (human leukocyte antigen)抗体陽性

抗 HLA 抗体(以後一部を除いて **HLA 抗体**と記す)がレシピエントに存在する。

#### 2 抗 non-HLA 抗体陽性

MICA (major histocompatibility complex class I-related chain A) 抗体などの抗 non-HLA 抗体(以後一部を除いて **non-HLA 抗体**と記す)がレシピエントに存在する。

### B 抗体の特異性

#### 1 DSA (donor specific antibody)陽性

ドナーの HLA または non-HLA に特異的に反応する抗体がレシピエントに存在する。

#### 2 non-DSA 陽性

ドナーが保有しない HLA または non-HLA に反応する抗体がレシピエントに存在する。

## C 抗体の検出時期

### 1 preformed 抗体

移植前にレシピエントに存在が確認された HLA 抗体または non-HLA 抗体。Preformed 抗体消失後に再度同じ抗体を認めた場合も、preformed 抗体に含む。

### 2 *de novo* (dn) 抗体

移植後にレシピエントに発現が確認された HLA 抗体または non-HLA 抗体。



# 第 3 章



## 抗体検査法

# A 抗体検査法の歴史

HLA は 1950 年代に J.Dausset により白血球の凝集反応から発見され、J.J. van Rood や R.Payne により、妊娠による感作で HLA 抗体が産生されることが確認された。1960 年代に、P.I.Terasaki により lymphocyte cytotoxicity test (LCT) が考案され、HLA タイピング、リンパ球クロスマッチに使用された。1980 年代にフローサイトメーターを用いた高感度なリンパ球クロスマッチである flow cytometry crossmatch (FCXM) が開始された。

抗体検査においても、同時期に LCT を原理とした方法で凍結パネルセルを用いた panel reactive antibody (PRA) および、特異性を把握するための HLA 抗体試薬が実用化された。1990 年代、enzyme-linked immune-sorbent assay (ELISA) が登場し、さらに近年においては、フローサイトメーターやルミネックス (Luminex) を用いた高感度測定へ推移している。これらの高感度測定で使用される試薬は、精製抗原ビーズの組み合わせにより、スクリーニングから抗体特異性同定までキットとして実用化され、幅広く使用されている。

HLA 抗体以外の抗体、すなわち non-HLA 抗体とされるなかでは、MICA に対する抗体の臨床的影響が報告されている。MICA は単球や血管内皮細胞などに発現し、リンパ球に発現しておらず、リンパ球クロスマッチでは MICA 抗体による陽性反応を検出できなかったが、一部の MICA 抗体は市販されている抗体試薬で検出できるよう構成されているので、抗体の存在を推測することが可能となった<sup>1-4)</sup>。

## B 組織適合性検査

### 1 HLA 抗体検査

#### a. 概要

近年の HLA 抗体検査試薬は、標的に HLA 分子をコーティングしたマイクロビーズ(疑似リンパ球)を用いた試薬があり、フローサイトメーターや蛍光ビーズ測定装置(Luminex)を使用し、高感度で低濃度(少量)の抗体も把握できる。試薬の構成として HLA 抗体のスクリーニング検査と特異性同定検査があり、いずれもドナーリンパ球を必要とせず、患者血清で検査可能である。使用する試薬の選定にあたり、可能な限り The international ImMunoGeneTics (IMGT) project

HLA nomenclature でリストされている抗原をカバーしていること、日本人に特徴的な抗原をより多く網羅していることは重要な点である。

一般に、HLA 抗体の産生は非自己 HLA の感作によるものであり、感作の機会は、妊娠・輸血・移植にほぼ限られている。自己が保有する HLA 抗原に対する抗体は産生されない。例外的に、全く感作歴のない患者においても HLA 抗体が検出されることがある<sup>5)</sup>。これは、検査法が高感度になったため、食物由来のペプチドや予防接種などにより産生された抗体が、共通のエピトープを共有する HLA 抗原に対する交差反応グループ(cross-reactive group : CREG)で HLA 自然抗体として検出されたものと考えられる。抗体検査を実施するうえでは、感作歴や、患者・ドナーの HLA タイピングは重要な情報であり、HLA 抗体検査の精度・判定に直結する要因である。

## b. 検査機器

### 1) フローサイトメーターを用いた抗体検査

精製 HLA 抗原コーティングのマイクロビーズと患者血清を反応させ、ビーズに結合した HLA 抗体を 2 次抗体で標識し、フローサイトメーターで測定する。HLA 抗体と精製 HLA 抗原との反応はヒストグラムとして表示され、その形状により判定を行う。この時に % PRA として算出される数値は、高い程、さまざまな抗原に対する抗体を保有している指標であり、必ずしも抗体量と相関するものではなく、定量性は乏しい。また % PRA は、カットオフの設定、機器設定により施設間差を認めることがある。

### 2) Luminex を用いた抗体検査

蛍光ポリスチレンビーズである Luminex beads に精製 HLA 抗原が固相化されており、患者血清中の HLA 抗体がビーズ上の HLA 抗原と反応した際に生成させる複合物を、phycoerythrin で蛍光標識した抗ヒト免疫グロブリンを 2 次抗体として捉え、Luminex によって検出する。Luminex による蛍光検出は、ビーズの種類(≡ HLA 抗原)を識別する赤レーザーと、2 次抗体の phycoerythrin を認識する緑レーザーにより構成されている<sup>6)</sup>。Luminex の蛍光値の読み取り結果として、normalized mean fluorescence intensity (nMFI) が一般的に汎用されている。この数値は各ビーズから発した phycoerythrin のシグナルを母集団とした trimmed mean を示しているものであり、nMFI における数値自体に定量性は乏しく、目安程度である。近年、Luminex を用いた抗体試薬は数社から発売されており、試薬により HLA 抗原ビーズの構成、特性、結果報告値は異なるので、結果の解釈には注意が必要である。

## B 組織適合性検査

### c. 試薬の選定要件

1. 市販の精製 HLA 抗原試薬を使用すること。
2. 安定的に入手可能な市販試薬であり，メーカーで品質が保証されている。
3. HLA class I (HLA-A, -B, -C), HLA class II (HLA-DR, -DQ, -DP) に対する抗体を検出できる。
4. 日本人の集団における HLA 対立遺伝子頻度が 0.1% 以上の HLA 型抗原に対する抗体をおおむね検出できる。
5. 試薬の判定用ソフトウェアが準備され，使用可能である。
6. スクリーニング検査で抗体の有無を決定し，抗体陽性の場合に確認検査で抗体特異性を決定すること。

### d. 検査項目

ビーズ上にコーティングされた精製 HLA 抗原の種類や組み合わせによって検査目的も変わってくるので，使用する試薬の特徴を把握し選択する。検査材料として，血清および血漿ともに測定可能であるが，血漿の場合はバックグラウンドが上がる可能性があるため，血清を使用することを推奨する。

#### 1) スクリーニング検査

class I, class II の HLA 抗体を幅広く，その有無を検出する方法である。

#### 2) 抗体特異性同定検査

ビーズ上にコーティングされた単一 HLA 抗原を用いることで，スクリーニングで検出された class I, class II の HLA 抗体が DSA であるか判別できる方法である。日本人にみられる HLA アリルのほぼすべてを網羅し，高精度なアリルレベルでの DSA の判別が可能である。

### e. プロトコール<sup>7)</sup>

各方法の参考プロトコールは，日本組織適合性学会 (Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics : JSHI) のホームページで確認できる (<http://jshi.umin.ac.jp/qcws/index.html>)。

## f. 検査結果に影響を及ぼす要因<sup>6)</sup>

### 1) 試薬側の要因

#### ◆ビーズ上の HLA 抗原の密度の違い：

ビーズにコーティングされた HLA 抗原の密度は、ビーズによって異なっており、抗原密度が高いビーズでは高い蛍光値を示す傾向にある。

#### ◆ビーズ上の HLA 抗原構造の不均一性：

ビーズ上の抗原は精製抗原であるがゆえに、完全体 HLA (intact HLA) 構造を有しているものの他に、ペプチドが載っていないもの、 $\beta_2$  ミクログロブリンが欠落しているものなども含まれるため、検査結果の解釈が難しい場合がある。

#### ◆試薬ロットの変更：

メーカーがビーズおよび表面抗原の種類などを変更するために試薬ロットの更新がなされる。このような場合、既知の検体を用いて反応性を確かめておくことが望ましい。

### 2) 検体側の要因

#### ◆阻害物質の存在：

巨大なタンパク塊などの存在は抗原抗体反応を物理的に阻害する可能性がある。検体の凍結や超遠心などの他に、ウシ胎児血清 (fetal bovine serum : FBS) を添加する方法がある。ラテックスに対する抗体のようにマイクロビーズに直接付着するような夾雑物は、Adsorb Out<sup>TM</sup> などによる患者血清処理をあらかじめ行っておくのが効果的である。

#### ◆non-HLA 抗体による非特異反応：

IgM 抗体などの S-S 結合を含む物質には、dithiothreitol (DTT) 処理を行ってから検査する。細菌やウイルスに対する抗体が HLA 分子と交差反応することで抗体検査が陽性となる場合がある。同様の要因で非自己 HLA 抗原による感作歴のない患者で、HLA 抗体が陽性と判定される HLA 自然抗体がある。臨床的な意義は低いと考えられ、エピトープ解析および各人種での免疫源の可能性などから適切な特異性での判定が重要である。

## 2 クロスマッチ(リンパ球交差試験)

### a. 概要

ドナーリンパ球を用いる LCT や anti-human-globulin-LCT (AHG-LCT) は、補体依存性抗体による細胞傷害性を検出するので、complement-dependent cytotoxicity (CDC) とも呼ばれる。

## B 組織適合性検査

FCXM は CDC より非常に高感度であり、非補体依存性抗体も検出可能であるが、非特異反応もあり、各施設においてカットオフを決定する必要がある。Immunocomplex capture fluorescence analysis (ICFA) 法は、血液細胞上の HLA 抗原に反応する抗体を検出する試薬として商品化されており、クロスマッチに応用可能である。これらのクロスマッチ検査に抗体検査を併用することにより、クロスマッチ陽性、陰性判断を裏打ちすることが可能となる<sup>1)</sup>。

通常、クロスマッチ検査ではドナーの T リンパ球、B リンパ球を使用する。T リンパ球には、class I 抗原 (HLA-A, -B, -Cw) が発現し、B リンパ球には class I 抗原に加え、class II 抗原 (HLA-DR, -DQ) も発現する<sup>5)</sup>。よって T リンパ球のみのクロスマッチでは、class II 抗原に対する HLA 抗体は検出できず、DSA を見落とす可能性があり、あわせて B リンパ球を用いたクロスマッチも必要となる。

### b. 検査項目

#### 1) CDC (LCT)<sup>4)</sup>

- ①顕微鏡下で死細胞を目視判定するため、検査者の主観(経験)により、判定に影響を及ぼすことがある。
- ②低感度のため DSA を検出できないことがある。
- ③ IgM 抗体による非特異反応があり判定に影響を及ぼすことがある。

#### 2) FCXM

- ①高感度であるが、HLA 抗体に特異性はなく IgG 抗体を検出している。
- ② B リンパ球を用いる場合、Fc レセプターによる非特異的反応で評価が困難なことがある。

#### 3) ICFA

- ①市販キットであり、ドナーの全血で微量での検査が可能である。
- ②抗原抗体複合体に標識抗体を反応させ、Luminex で測定する。

### c. プロトコール<sup>7)</sup>

各方法の参考プロトコールは、日本組織適合性学会 (Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics : JSHI) のホームページで確認できる (<http://jshi.umin.ac.jp/qcws/index.html>)。

### d. 検査結果の解釈<sup>注1)</sup>

[表3-1] CDC と FCXM の結果解釈

	CDC	FCXM	解釈
1	-	-	DSA が存在しない(ただし、力価の低い DSA は否定できない)
2	+	+	DSA が存在する可能性が強い
3	-	+	DSA が存在する可能性がある
4	+	-	CDC 非特異反応の可能性 <sup>注2)</sup>

注1) クロスマッチの結果は、非特異反応を認めるときがあり、感作歴、HLA タイピング、HLA 抗体検査などを実施し、それらの結果を総合的に判断して、DSA の存在を推測する。

注2) IgM による非特異反応が考えられる場合は、DTT などで IgM の影響を除外し再検査する。

## 3 HLA タイピング

### a. 概略

DSA を推測するうえで、ドナーとレシピエントの HLA タイピングは極めて重要な情報となる。患者に HLA 抗体が存在するとき、ドナーHLA タイピングにより DSA か non-DSA の推測判断をする。可能な限り多くの HLA 座のタイピングを実施することにより、より多くの DSA の判断が可能となる。

### b. HLA 座(HLA ローカス)

- ① DNA を用いたタイピング法であること。
- ② DNA 純度は検査結果に大きく影響し、DNA、タンパク質の吸光値比(A260/A280)は1.8-2.0以内が望ましく、これより低い場合はタンパク質などの混入が考えられる<sup>8)</sup>。
- ③ Class I (HLA-A, -B, -C)
- ④ Class II (HLA-DR, -DQ, -DP)

### c. プロトコール<sup>7)</sup>

各方法の参考プロトコールは、日本組織適合性学会(Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics : JSHI)のホームページで確認できる(<http://jshi.umin.ac.jp/qcws/index.html>)。

## C 結果に影響する薬剤と対処法

### d. 結果と表記<sup>9)</sup>

- ①日本組織適合性学会 標準化委員会の“HLA タイピング結果のアレル表記法と結果報告の原則”の最新版にしたがい表記を行い報告することが望ましい(<http://jshi.umin.ac.jp/standardization/index.html>)。
- ②第1区域(関連する血清学的 HLA 型あるいはアレルグループによりアレルを判別する領域)が区別できること。中または高解像度レベルのタイピング法が可能であれば第2区域までの判別が望ましい。
- ③現在の日本臓器移植ネットワークの臓器移植希望者の登録では、HLA について、第1区域、すなわち血清学的 HLA 型と、第2区域、すなわち4桁表記で登録される。しかし、レシピエント選択においては第1区域で選択されている。

## C 結果に影響する薬剤と対処法

### 1 抗体製剤による偽陽性

臓器移植では、大量の免疫グロブリン療法(intravenous immunoglobulin : IVIG)やリツキシマブなどの抗体製剤を使用することがあり、抗体製剤が血清中に含まれていると、偽陽性反応を起こす可能性がある。そのため、できる限り投薬前に抗体検査を実施することが望ましい<sup>6)</sup>。

## D 抗 HLA 抗体保険収載

2018(平成30)年4月1日から抗 HLA 抗体(スクリーニング検査)および抗 HLA 抗体(抗体特異性同定検査)の測定が、すべての臓器移植後において保険収載になった。

## 1 算定要件

### a. 抗HLA抗体(スクリーニング検査) 1,000点

#### [算定要件]

- ①肺移植，心移植，肝移植，脾移植，小腸移植または腎移植後の患者に対して実施した場合に，原則として1年に1回に限り算定する。
- ②ただし，抗体関連拒絶反応を強く疑う場合など，医学的必要性がある場合には，1年に1回に限り別に算定できる。なお，この場合においては，診療録および診療報酬明細書の摘要欄にその理由および医学的な必要性を記載すること。

### b. 抗HLA抗体(抗体特異性同定検査) 5,000点

#### [算定要件]

- ①臓器抗HLA抗体(スクリーニング検査)によって陽性が確認された症例について，抗体関連型拒絶反応の確定診断目的に行われた場合に算定する。
- ②抗体関連型拒絶反応と診断された患者の経過観察時に行った場合には，1年に2回に限り別に算定できる。なお，この場合においては，診療録および診療報酬明細書の摘要欄にその理由および医学的な必要性を記載すること。

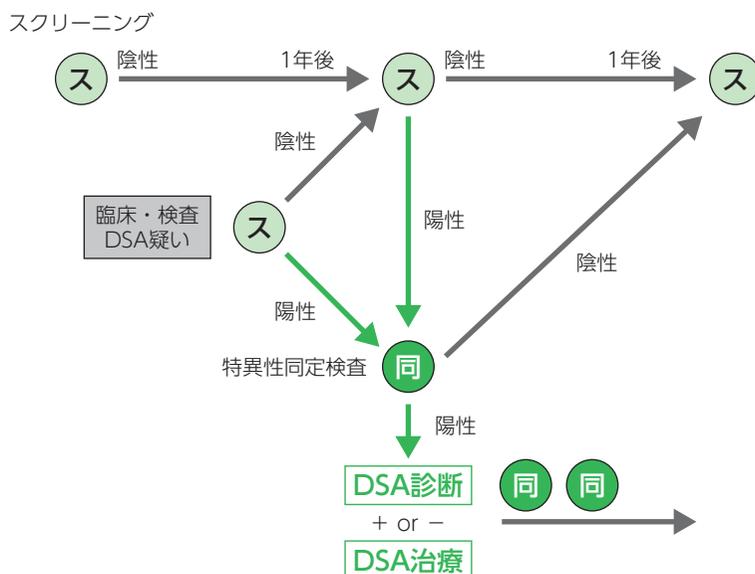
## 2 施設基準

- ①当該検査を当該保険医療機関内で実施する場合においては，次に掲げる基準をすべて満たしていること。
  - (ア) 移植後患者指導管材料に関する施設基準の届け出を行っていること。
  - (イ) 関係学会による指針を遵守し検査を実施していること。
- ②当該検査を当該保険医療機関以外の施設に委託する場合においては，次に掲げる基準をすべて満たしていること。
  - (ア) 移植後患者指導管材料に関する施設基準の届け出を行っていること。
  - (イ) ①をすべて満たすものとして地方厚生局長に届け出を行っている保険医療機関または関係学会による指針を遵守し検査を実施していることが公表されている衛生検査所へのみ委託すること。

## 3 臓器移植後抗HLA抗体測定の流れ図

臓器移植後抗HLA抗体測定の流れを下図に示す。

[図3-1] 臓器移植後抗HLA抗体測定



## 4 運用上の注意

移植後患者指導管理料に関する施設基準の届け出を行っていない施設では、年1回は施設基準を満たす施設での抗体検査を勧める。

### 文献

- 1) 日本移植学会. 組織適合性検査プロトコル集(標準方法)(案). 2013. [http://www.asas.or.jp/jst/pdf/info\\_20130115.pdf](http://www.asas.or.jp/jst/pdf/info_20130115.pdf), (閲覧: 2018-06-06)
- 2) Ogawa K. Basic Knowledge 1 of HLA. MHC. 2016; 23: 115-122.
- 3) Ogawa K. Basic Knowledge 2 of HLA. MHC. 2016; 23: 185-92.
- 4) Yuzawa K. Renal transplantation and the role of histocompatibility testing in it. MHC. 2014; 21: 105-18.
- 5) Ishizuka T. HLA antibody detection in organ transplantation. MHC. 2013; 20: 121-9.
- 6) Tanaka H. Donor specific HLA antibodies for organ transplantation. 移植. 2016; 51: 429-37.

- 7) 日本組織適合性学会 HLA 標準化委員会. HLA タイピング結果のアレル表記法と結果報告の原則(2017年版). 2017. <http://jshi.umin.ac.jp/standarization/JSHI-hyoki-2017.pdf>. (閲覧: 2018-06-06)
- 8) Ogawa K. Basic Knowledge 3 of HLA. MHC. 2017 ; 24 : 38-45.
- 9) 日本組織適合性学会認定制度委員会 QCWS 部会. QCWS 参考プロトコル集. 2017. <http://jshi.umin.ac.jp/qcws/index.html>. (閲覧: 2018-06-06)



# 第 4 章



## 移植前抗体陽性

## A 既存抗体陽性の臨床的意義

CQ  
4-1

### 既存抗体陽性は 移植成績に影響するか

#### ステートメント

- ◆ **【臓器共通】 既存抗体，特に DSA は移植成績に影響する。** ..... **推奨グレードA**  
ただし，臓器によっては十分なエビデンスがまだ蓄積されていない。
- ▶ **【腎】 既存抗体陽性腎移植は脱感作療法を施行しなければ，AMR を高率に発生し早期移植腎廃絶のリスクが高い。** ..... **推奨グレードA**
- ▶ **【肝】 既存抗体陽性は一般的に移植成績に影響すると言われている。** ..... **推奨グレードB**  
既存抗体陽性症例において拒絶反応，およびグラフトロスのリスクを増加させ，肝移植成績に影響を与えるという報告が主流になっている。 ..... **推奨グレードC1**
- ▶ **【脾】 既存抗体陽性が移植成績に明らかに影響したエビデンスはない。しかし，脾移植の約 80% は脾腎同時移植であり，腎移植に準じ考えるべきである。** ..... **推奨グレードC1**
- ▶ **【心】 既存抗体陽性は心臓移植後の成績を悪化させる。** ..... **推奨グレードB**
- ▶ **【肺】 既存抗体陽性が移植成績に影響すると一般的にいわれている。** ..... **推奨グレードB**  
既存抗体陽性であっても，十分な準備の下であれば，肺移植成績に影響を与えないという報告もある。 ..... **推奨グレードC1**

▶ **[小腸]** 既存抗体は種類(サブクラスや補体結合性)、対応抗原(HLA か non-HLA か、DSA か non-DSA か)、程度(量的評価)などで分類されるが、その分類に依存する形で移植成績に対して影響をもたらすことが考えられる。

.....推奨グレードB

## 解説

### [腎]

1969年に Terasaki らは腎移植直後に移植腎廃絶となるリスクは、既存抗体陰性の症例が2.4%であったのに対し、既存抗体陽性・クロスマッチ陰性の症例では14.8%、既存抗体陽性・クロスマッチ陽性の症例では80.0%と非常に高値であったと報告した<sup>1)</sup>。このため既存抗体陽性腎移植は禁忌とされていたが、1990年代以降の脱感作療法の進歩によって早期移植腎廃絶のリスクを下げ、腎移植を行うことが可能となった<sup>2)</sup>。また同時期から組織適合性検査は細胞傷害テストからFCXM・DSA同定に移行し、詳細かつ正確な分類が可能となり免疫学的リスクに応じた評価がなされるようになった。DSAの力価(量や強さ)が高い方から、(A) CDC陽性、(B) CDC陰性・FCXM陽性、(C) FCXM陰性・DSA陽性に分類され、脱感作療法施行後の腎移植患者における生存率・移植腎生着率は(A)(B)(C)の順に悪い<sup>3,4)</sup>。またDSAはAMRのリスクファクターとなる<sup>5)</sup>。クロスマッチ陽性腎移植における脱感作療法後のAMR発生率は12.2-60.0%と報告されているが<sup>6,7)</sup>、DSAの力価(量や強さ)によってAMR発生率は異なる<sup>8)</sup>。

### [肝]

移植肝は液性免疫反応に対して比較的耐性がある臓器と考えられており、以前は既存抗体陽性による移植成績への影響に関する報告にばらつきがあった。しかしながら、近年は検査方法の進歩により大規模な研究が多数報告され、既存抗体陽性症例において拒絶反応、およびグラフトロスのリスクを増加させるという報告が主流になっている<sup>1-10)</sup>。特に最近の報告では、ハイタイターでの既存抗体持続、補体結合性DSA、急速なdnDSAの出現、およびclass II DSAなどが、拒絶反応や長期でのグラフト生着率および患者生存率の低下にまで関与していることがわかってきた<sup>9,10)</sup>。これらのうち、既存抗体陽性のなかでも高いMFI値において拒絶反応のリスクが増加したと報告されており、ハイリスクと考えられている<sup>2-4,6)</sup>。さらにMFIが10,000以上のDSA陽性症例の移植成績が低下するとした報告もある<sup>7)</sup>。また、IgG3 DSA陽性、およびC1q結合免疫複合体陽性において、拒絶反応とグラフトロスが多いと報告されている<sup>8,11)</sup>。生体肝移植と脳死肝移植の比較では、既存抗体陽性症例では生体肝移植より脳死肝移植の方が有意にグラフト生着率が悪いと報告されている<sup>13)</sup>。

## A 既存抗体陽性の臨床的意義

小児における既存抗体陽性症例に関する報告はほとんどない。笠原ら<sup>14)</sup>による小児例主体の報告では、クロスマッチ陽性と陰性の比較では拒絶反応、グラフト生着率に有意な差を認めなかった。一方で、成人においては高い MFI 値が持続した既存抗体陽性症例における移植後 1 年での早期死亡との関連<sup>7)</sup>や、C1q 結合性 dnDSA 症例における長期でのグラフト線維化などが報告されている<sup>15)</sup>。

既存抗体陽性の肝腎同時移植の患者において、最近の報告では、preformed あるいは dnDSA によらず、class II DSA の存在が生存予後や肝腎グラフトロス、さらに拒絶反応に関与することがわかってきており<sup>16,17)</sup>、DSA 陽性肝腎移植では肝臓による腎グラフトの保護が難しいことが指摘されている。

### [膝]

Khwaja ら<sup>1)</sup>は膝移植 1,076 例のうち、59 例(5.48%)が術前クロスマッチ陽性であり、膝グラフトの 1 年生着率はそれぞれ、T-cell クロスマッチ陽性例で 63%、B-cell クロスマッチ陽性例で 67%と、クロスマッチ陰性例の 70%と比べやや低い傾向にあるものの、統計学的有意差は認められなかったと報告している<sup>1)</sup>。また、Heilman ら<sup>2)</sup>も膝グラフトの 1 年生着率はクロスマッチ陰性例で 89.6%であるのに対して、クロスマッチ陽性例で 76.9%と、クロスマッチ陽性例でグラフト生着率の低い傾向を認めたが、統計学的有意差は認めなかったと報告している。これらの報告ではクロスマッチ陽性例に対し、IVIg など脱感作療法を導入時に使用している例を含んでいる。以上から膝移植において、術前クロスマッチ陽性例は陰性例と比較し、明らかに移植成績に影響するといえるエビデンスはないが、陽性例では脱感作療法などの導入療法が成績向上に寄与している可能性を否定しえない。

一方で術前の DSA の有無と移植成績との関連は、大規模比較試験の報告がなく不明である。しかし、膝移植の約 80%は膝腎同時移植であるため、腎移植に準じ考慮する必要がある。

### [心]

超急性拒絶反応はドナーの血管内皮に発現する HLA class I 分子に対するレシピエントの preformed 抗体が存在するために、移植片再灌流後数分から数時間に発生する<sup>1-3)</sup>。HLA class II 抗原は通常ドナーの血管内皮には発現していないが、ドナー心の摘出や保存による炎症や障害で誘導される。また、HLA でない血管内皮などの non-HLA 抗体陽性もまた acute AMR (aAMR) の原因となるといわれている<sup>4)</sup>。超急性拒絶反応では、ドナー抗原に対する大量の既存抗体の結合によって移植心の血管全体で補体結合を起こし、結果的に細胞死、炎症細胞の誘導、血小板の凝集と塞栓が生じる<sup>5)</sup>。これらのプロセスは迅速で、びまん性のドナー心の虚血と壊死を引き起こし、ほぼ一律に致命的になる。

心臓移植における、超急性拒絶反応という用語は、心臓移植後数分から数時間以内に免疫関連性の急性の移植心不全が発現したときに用いられる。重度の移植心障害は、移植時点でレシピエントの血清内に高力価のドナー抗原に対する抗体が存在すること(DSA 陽性)により引き起こ

される。DSA 陽性が心臓移植後の成績を悪化させることから、多くの国で、移植待機者の血清で HLA 抗体についてスクリーニング検査をするようになって、超急性拒絶反応の発生は稀になった<sup>6,7)</sup>。本邦では、ドナーリンパ球を用いた CDC を行い、T 細胞クロスマッチで陰性の場合にのみ心臓移植を施行しており、2017 年 12 月末までに施行された 373 例で超急性拒絶反応は発生していない<sup>8)</sup>。

#### [肺]

これまでのところ、大規模のランダム化比較試験は行われていない。単施設の後ろ向き研究がいくつか報告されているのみである。

2016 年の国際心肺移植学会(International Society of Heart and Lung Transplantation : ISHLT) のコンセンサスレポートでは、移植前の既存抗体(DSA および non-DSA)は急性細胞性拒絶、閉塞性細気管支炎症候群(bronchiolitis obliterans syndrome : BOS)、急性期グラフト不全(primary graft dysfunction : PGD)のリスクを高め、予後が悪いとされている<sup>1)</sup>。また、移植前 DSA の存在は MFI や C4d との組み合わせにより AMR の発生を予測し、術後も消退しない場合は予後に影響し<sup>2)</sup>、術後の DSA の発生率に関与している<sup>3)</sup>とする報告がある。一方で、移植前の既存抗体は慢性期グラフト不全(chronic lung allograft dysfunction : CLAD)や予後に関与しないという報告がある<sup>3-6)</sup>。現時点で既存抗体陽性の移植成績への影響は定かではないため、既存抗体陽性であっても十分な準備の下であれば肺移植を考慮してよいと思われる。

#### [小腸]

既存抗体の影響について言及するためにはその存在を定義する必要があるが、ここではまず、DSA の存在する場合について解説を記載する。DSA が小腸グラフトに及ぼす影響についてはいまだ議論の余地が存在するが、抗体の検出方法・抗体の程度・種類などに応じた考察が必要である。日常臨床において既存抗体陽性と診断されるためには、生体ドナーであれば actual クロスマッチ法が、脳死ドナーの場合は virtual クロスマッチ法などが用いられる。腎臓・肺・心臓移植において既存 DSA は移植を避けるべきというコンセンサスがあり、小腸移植でも一般的にリスク因子と考えられている<sup>1)</sup>。小腸移植において、移植前の細胞傷害性クロスマッチ陽性患者における移植後の拒絶反応の頻度および程度が高かったとする報告や、グラフト生存が有意に低いという報告<sup>2-8)</sup>、移植後早期に血管の異常病変がみられた症例にクロスマッチ陽性あるいは PRA が高いレシピエントが多く含まれていたという報告<sup>9,10)</sup>、aAMR が既存抗体陽性の患者にのみ観察されたという報告<sup>11)</sup>など、一般的に DSA と拒絶反応の間に関連性があるとする論文が多く、DSA の存在は移植成績に負の影響をもたらすと考えられる。

ABO 血液型抗体をはじめとする non-HLA 抗体に関しては、腎臓および他の臓器移植における詳細な review がまとめられているが<sup>1)</sup>、小腸移植後の報告は少ない。Non-HLA 抗体が拒絶反応を増悪させたとする報告も存在するが<sup>12)</sup>、一定の見解はない。ABO 血液型不適合の小腸移植は明らかに予後不良であった<sup>13)</sup>。

### 文献

#### [腎]

- 1) Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med.* 1969 ; 280 : 735-9. (Ⅲ)
- 2) Glotz D, Antoine C, Julia P, et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). *Am J Transplant.* 2002 ; 2 : 758-60. (Ⅳ)
- 3) Orandi BJ, Luo X, Massie AB, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med.* 2016 ; 374 : 940-50. (Ⅲ)
- 4) Orandi BJ, Garonzik-Wang JM, Massie AB, et al. Quantifying the risk of incompatible kidney transplantation : a multicenter study. *Am J Transplant.* 2014 ; 14 : 1573-80. (Ⅲ)
- 5) Dunn TB, Noreen H, Gillingham K, et al. Revisiting traditional risk factors for rejection and graft loss after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2011 ; 11 : 2132-43. (Ⅲ)
- 6) Haririan A, Nogueira J, Kukuruga D, et al. Positive cross-match living donor kidney transplantation : longer-term outcomes. *Am J Transplant.* 2009 ; 9 : 536-42. (Ⅲ)
- 7) Okada D, Okumi M, Kakuta Y, et al. Outcome of the risk-stratified desensitization protocol in donor-specific antibody-positive living kidney transplant recipients : a retrospective study. *Transpl Int.* 2018 ; 31 : 1008-17. (Ⅲ)
- 8) Gloor JM, Winters JL, Cornell LD, et al. Baseline donor-specific antibody levels and outcomes in positive crossmatch kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2010 ; 10 : 582-9. (Ⅲ)

#### [肝]

- 1) Castillo-Rama M, Castro MJ, Bernardo I, et al. Preformed antibodies detected by cytotoxic assay or multibead array decrease liver allograft survival : role of human leukocyte antigen compatibility. *Liver Transpl.* 2008 ; 14 : 554-62. (Ⅳ)
- 2) Yoshizawa A, Egawa H, Yurugi K, et al. Significance of semiquantitative assessment of preformed donor-specific antibody using luminex single bead assay in living related liver transplantation. *Clin Dev Immunol.* 2013 ; 2013 : 972705. (Ⅳ)
- 3) Musat AI, Pigott CM, Ellis TM, et al. Pretransplant donor-specific anti-HLA antibodies as predictors of early allograft rejection in ABO-compatible liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013 ; 19 : 1132-41. (Ⅳ)
- 4) O'Leary JG, Kaneku H, Jennings LW, et al. Preformed class II donor-specific antibodies are associated with an increased risk of early rejection after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013 ; 19 : 973-80. (Ⅳ)
- 5) O'Leary JG, Kaneku H, Demetris AJ, et al. Antibody-mediated rejection as a contributor to previously unexplained early liver allograft loss. *Liver Transpl.* 2014 ; 20 : 218-27. (Ⅳ)
- 6) O'Leary JG, Kaneku H, Susskind BM, et al. High mean fluorescence intensity donor-specific anti-HLA antibodies associated with chronic rejection Postliver transplant. *Am J Transplant.* 2011 ; 11 : 1868-76. (Ⅳ)
- 7) McCaughan JA, Robertson V, Falconer SJ, et al. Preformed donor-specific HLA antibodies are associated with increased risk of early mortality after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2016 ; 30 : 1538-44. (Ⅳ)
- 8) O'Leary JG, Kaneku H, Banuelos N, et al. Impact of IgG3 subclass and C1q-fixing donor-specific HLA alloantibodies on rejection and survival in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2015 ; 15 : 1003-13. (Ⅳ)
- 9) den Dulk AC, Shi X, Verhoeven CJ, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies are not associated with nonanastomotic biliary strictures but both are independent risk factors for graft loss after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2018 ; 32. (Ⅳ)
- 10) Kozłowski T, Weimer ET, Andreoni K, Schmitz J. C1q Test for Identification of Sensitized Liver Recipients at Risk of Early Acute Antibody-Mediated Rejection. *Ann Transplant.* 2017 ; 22 : 518-23. (Ⅳ)
- 11) Wesson RN, Etchill EW, Garonzik-Wang J. Application and interpretation of histocompatibility data in liver

- transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 ; 22 : 499-504. (IV)
- 12) O'Leary JG, Demetris AJ, Friedman LS, et al. The role of donor-specific HLA alloantibodies in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2014 ; 14 : 779-87. (IV)
  - 13) Levitsky J, Kaneku H, Jie C, et al. Donor-Specific HLA Antibodies in Living Versus Deceased Donor Liver Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2016 ; 16 : 2437-44. (IV)
  - 14) Kasahara M, Kiuchi T, Takakura K, et al. Postoperative flow cytometry crossmatch in living donor liver transplantation : clinical significance of humoral immunity in acute rejection. *Transplantation*. 1999 ; 67 : 568-75. (IV)
  - 15) San Segundo D, Alonso C, Ruiz P, et al. De Novo Donor-Specific Anti-Human Leukocyte Antigen Antibody Detection in Long-Term Adult Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2016 ; 48 : 2980-2. (IV)
  - 16) Askar M, Schold JD, Egtesad B, et al. Combined liver-kidney transplants : allosensitization and recipient outcomes. *Transplantation*. 2011 ; 91 : 1286-92. (IV)
  - 17) O'Leary JG, Gebel HM, Ruiz R, et al. Class II alloantibody and mortality in simultaneous liver-kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2013 ; 13 : 954-60. (IV)

## [膵]

- 1) Khwaja K, Wijkstrom M, Gruessner A, et al. Pancreas transplantation in crossmatch-positive recipients. *Clin Transplant*. 2003 ; 17 : 242-8. (IV)
- 2) Heilman RL, Chakkera H, Mazur M, et al. Outcomes of simultaneous kidney-pancreas transplantation with positive cross-match. *Transplant Proc*. 2009 ; 41 : 303-6. (IV)

## [心]

- 1) Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient : part I : cardiac rejection and immunosuppressive drugs. *Circulation*. 2004 ; 110 : 3734-40. ( I )
- 2) Parham P, editor. *The Immune System*. Fourth Edition. New York : W. W. Norton & Company ; 2014. (IV)
- 3) Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010 ; 29 : 914-56. ( I )
- 4) Delgado JF, Sánchez V, de la Calzada CS. Acute rejection after heart transplantation. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 ; 7 : 1139-49. (IV)
- 5) Cai J, Terasaki PI. Humoral theory of transplantation : mechanism, prevention, and treatment. *Hum Immunol*. 2005 ; 66 : 334-42. (IV)
- 6) Svobodova E, Gazdic T, Kubanek M, et al. Novel insights into pretransplant allosensitization in heart transplant recipients in the contemporary era of immunosuppression and rejection surveillance. *Transpl Int*. 2016 ; 29 : 63-72. (IV)
- 7) Mangiola M, Marrari M, Feingold B, Zeevi A. Significance of Anti-HLA Antibodies on Adult and Pediatric Heart Allograft Outcomes. *Front Immunol*. 2017 ; 8 : 4. (IV)
- 8) Fukushima N, Ono M, Saiki Y, et al. Registry Report on Heart Transplantation in Japan (June 2016). *Circ J*. 2017 ; 81 : 298-303. (IV)

## [肺]

- 1) Levine DJ, Glanville AR, Abouyou C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung : A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016 ; 35 : 397-406. ( I )
- 2) Smith JD, Ibrahim MW, Newell H, et al. Pre-transplant donor HLA-specific antibodies : characteristics causing detrimental effects on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014 ; 33 : 1074-82. (IV)
- 3) Verleden SE, Vanaudenaerde BM, Emonds MP, et al. Donor-specific and -nonspecific HLA antibodies and outcome post lung transplantation. *Eur Respir J*. 2017 ; 50. pii : 1701248. (IV)
- 4) Tikkanen JM, Singer LG, Kim SJ, et al. De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated with Chronic Lung Allograft Dysfunction after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 ; 194 : 596-606. (IV)

## A 既存抗体陽性の臨床的意義

- 5) Bosanquet JP, Witt CA, Bemiss BC, et al. The impact of pre-transplant allosensitization on outcomes after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 ; 34 : 1415-22. (IV)
- 6) Zazueta OE, Preston SE, Moniodis A, et al. The Presence of Pretransplant HLA Antibodies Does Not Impact the Development of Chronic Lung Allograft Dysfunction or CLAD-Related Death. *Transplantation*. 2017 ; 101 : 2207-12. (IV)

### [小腸]

- 1) Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013 ; 95 : 19-47. ( I )
- 2) Abu-Elmagd KM, Wu G, Costa G, et al. Prefomed and de novo donor specific antibodies in visceral transplantation : long-term outcome with special reference to the liver. *Am J Transplant*. 2012 ; 12 : 3047-60. (IV)
- 3) Cheng EY, DuBray BJ, Farmer DG. The impact of antibodies and virtual crossmatching on intestinal transplant outcomes. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 ; 22 : 149-54. ( I )
- 4) Cheng EY, Everly MJ, Kaneku H, et al. Prevalence and Clinical Impact of Donor-Specific Alloantibody Among Intestinal Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017 ; 101 : 873-82. (IV)
- 5) Cheng EY, Kaneku H, Farmer DG. The Role of Donor-Specific Antibodies in Intestinal Transplantation : Experience at the University of California Los Angeles and Literature Review. *Clin Transpl*. 2014 : 153-9. ( I )
- 6) Berger M, Zeevi A, Farmer DG, Abu-Elmagd KM. Immunologic challenges in small bowel transplantation. *Am J Transplant*. 2012 ; 12 Suppl 4 : S2-8. (IV)
- 7) Kato T, Mizutani K, Terasaki P, et al. Association of emergence of HLA antibody and acute rejection in intestinal transplant recipients : a possible evidence of acute humoral sensitization. *Transplant Proc*. 2006 ; 38 : 1735-7. (IV)
- 8) Sindhi R, AshokKumar C, Mazariegos G, et al. Immune monitoring in small bowel transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010 ; 15 : 349-56. (IV)
- 9) Ruiz P, Carreno M, Wepler D, et al. Immediate antibody-mediated (hyperacute) rejection in small-bowel transplantation and relationship to cross-match status and donor-specific C4d-binding antibodies : case report. *Transplant Proc*. 2010 ; 42 : 95-9. (IV)
- 10) Ruiz P, Suarez M, Nishida S, et al. Sclerosing mesenteritis in small bowel transplantation : possible manifestation of acute vascular rejection. *Transplant Proc*. 2003 ; 35 : 3057-60. (IV)
- 11) Wu GS, Cruz RJ Jr, Cai JC. Acute antibody-mediated rejection after intestinal transplantation. *World J Transplant*. 2016 ; 6 : 719-28. (IV)
- 12) Gerlach UA, Lachmann N, Ranucci G, et al. Non-HLA Antibodies May Accelerate Immune Responses After Intestinal and Multivisceral Transplantation. *Transplantation*. 2017 ; 101 : 141-9. (IV)
- 13) Cai J. Intestine and multivisceral transplantation in the United States : a report of 20-year national registry data (1990-2009). *Clin Transpl*. 2009 : 83-101. (IV)

## B 既存抗体陽性への対応

CQ  
4-2

### 脱感作療法は有効か

#### ステートメント

- ◆ **【臓器共通】** 脱感作療法は AMR 発生率低下と移植成績を改善する可能性がある。……………推奨グレード**C1**  
ただし臓器によっては十分なエビデンスがないかあるいは蓄積されていない。
- ▶ **【腎】** 脱感作療法を行うことによって AMR の発生率を低下させ、腎移植の成績を改善する可能性が示唆されている。……………推奨グレード**C1**
- ▶ **【肝】** 脱感作療法の必要性が示唆されているが、その有効性は確認されていない。……………推奨グレード**C1**
- ▶ **【脾】** 脱感作療法が有効であったエビデンスは乏しい。脾移植の約 80% は脾腎同時移植であり、多くの場合が腎移植に準じた脱感作療法が必要と考えられる。……………推奨グレード**C1**
- ▶ **【心】** 脱感作療法で待機期間を短縮し移植心の受容が改善する。輸血による HLA 暴露を減少することも重要である。……………推奨グレード**C1**
- ▶ **【肺】** DSA 陽性症例には脱感作療法の有効性を示す報告があるため行ってもよい。……………推奨グレード**C1**
- ▶ **【小腸】** 脱感作療法は抗体の程度や脱感作の手法に依存するが、有効であることが報告されている。……………推奨グレード**C1**

## B 既存抗体陽性への対応

### 解説

#### [腎]

腎移植における脱感作療法とは一般的には、移植前に血液中の抗体を除去する、または抗体を産生する B 細胞を抑制する治療法のことを指す。クロスマッチ陽性患者に対して腎移植前に脱感作療法を施行することによって、AMR の発生率および移植腎廃絶のリスクを下げ腎移植が可能となった<sup>1-4)</sup>。近年、米国の 22 施設 1,025 例の既存抗体陽性腎移植患者における脱感作療法後の腎移植の成績は、CDC 陽性、FCXM 陽性、クロスマッチ陰性・DSA 陽性、いずれの群においても、患者背景をマッチングさせた献腎移植または献腎待機患者と比較して患者生存率が優れていると報告された<sup>5)</sup>。しかし、英国でクロスマッチ陰性・DSA 陽性を除く既存抗体陽性患者における脱感作療法後の腎移植の成績は、患者背景をマッチングさせた高感作の献腎移植患者または待機患者と生存率において有意差を認めなかったと報告されている<sup>6)</sup>。本邦においても脱感作療法の成績が近年報告され、クロスマッチ陰性・DSA 陰性群(脱感作療法なし)、クロスマッチ陰性・DSA 陽性群(plasma exchange : PE, リツキシマブを用いた脱感作療法)、およびクロスマッチ陽性・DSA 陽性群(高用量 IVIG, PE, リツキシマブを用いた脱感作療法)の 3 群間において、移植腎機能、移植腎生着率に有意差は認められなかった。しかし、AMR 発生率はそれぞれ 1.3%、9.4%、60.0%と報告されており、クロスマッチ陽性群においては脱感作療法を施行しても過去の報告と同様に AMR 発生率は非常に高かった<sup>7)</sup>。

#### [肝]

肝移植において、脱感作療法が行われた報告は少なく<sup>1-5)</sup>、その有効性は確認されていない。Hong らは、クロスマッチ陽性かつ DSA の力価(量や強さ)が高い、または Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score が高い患者 6 例に対し、術前にリツキシマブ投与、および PE の脱感作療法を行い、良好な成績を報告している<sup>1)</sup>。また、吉澤らは高 MFI 値(> 10,000)の DSA 陽性患者 4 例に対し、術前リツキシマブ投与、PE による脱感作療法を行い、良好な成績を報告している<sup>4)</sup>。

#### [膵]

膵移植において、術前クロスマッチ陽性例に対して脱感作療法を施行し、その有効性について評価した報告は少ない。Kykalos ら<sup>1)</sup>は、術前 PRA > 85%の免疫学的ハイリスク患者に対し、待機中にリツキシマブ投与、IVIG および PE により拒絶反応なく良好な経過をたどった膵腎同時移植例を報告している。Miami 大学では脱感作療法としてやはり IVIG および PE に加え、リツキシマブ投与が有効であるとしている<sup>2)</sup>。Heilman ら<sup>3)</sup>は 14 例の術前クロスマッチ陽性膵腎同時移植症例に対し IVIG に rabbit antithymocyte globulin (rATG) またはアレムツズマブを加えた導入療法を施行したが、クロスマッチ陰性例と比べ、拒絶発生率は有意に高かったと報告している。しかし、膵グラフト 1 年生着率はクロスマッチ陰性例 89.6%に対し陽性例 76.9%と、陽性例で低

い傾向にあるが、統計学的に有意差は認めず、IVIGにrATGもしくはアレムツズマブを加えた脱感作療法の有用性を強調している。

#### [心]

循環血液中の同種抗原に対する抗体を減少させる治療を行うことにより、移植までの待機期間を短縮して、移植心の受容を改善させることができる<sup>1,2)</sup>。脱感作療法に加えて、さらに感作されないように輸血を最小限にし、赤血球輸血では放射線照射、白血球除去を行ってHLA抗原の暴露を減らすことが重要である<sup>3,4)</sup>。

#### [肺]

AMRの予防における脱感作療法は移植前の高PRA症例への抗体除去治療を指すが、肺移植では明確なプロトコルやコンセンサスはない。IVIG、PEのような抗体除去療法、rATG、ボルテゾミブ、リツキシマブなどのリンパ球抑制療法、さらにはmycophenolic acid (MPA)も脱感作療法の1つに挙げる報告もある<sup>1)</sup>。

肺移植におけるAMRとその治療と同様、脱感作療法においても、ほとんどが症例報告か小規模のケーススタディーにとどまるものであり、前向きランダム化比較試験はない<sup>2)</sup>。プロトコルは腎移植で用いられるものを使用した報告がほとんどであり、calcineurin inhibitor (CNI)、ステロイド、MPAに加え、PE、IVIGにrATG、リツキシマブの報告がある。このなかで、脱感作療法としてのrATG使用に関する報告としては、後ろ向き試験ではあるもののDSA陽性の53例にPE + IVIG + rATGを使用することにより、PRA陽性/DSA陰性の93例およびPRA陰性の194例と生存率に差がないことが示されている<sup>1)</sup>。比較的規模の大きな試験でもあり、rATGによる脱感作療法の有用性を示すものとする。

#### [小腸]

小腸移植における既存抗体の定義・程度に応じて、脱感作療法および導入免疫抑制薬の強化などを検討することが推奨される。ただし、脱感作の手法および組み合わせにおけるコンセンサスはなく、各患者の背景および施設の状況も鑑みて、脱感作のプロトコルが決定されるべきである<sup>1)</sup>。最近の米国からのreview論文では、リツキシマブとIVIG (2 g/kg)の組み合わせ<sup>2)</sup>や反応不良例にはボルテゾミブやPEを追加したもの<sup>1)</sup>などが推奨されている。rATGとリツキシマブで導入した小腸移植患者では、既存のHLA抗体の有無が移植後の成績不良に寄与しなかったこと<sup>3,4)</sup>などから、リツキシマブによる脱感作の有効性を示唆している。

## 文献

#### [腎]

- 1) Glotz D, Antoine C, Julia P, et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). *Am J Transplant.* 2002; 2: 758-60. (IV)

## B 既存抗体陽性への対応

- 2) Gloor JM, DeGoey S, Ploeger N, et al. Persistence of low levels of alloantibody after desensitization in crossmatch-positive living-donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2004 ; 78 : 221-7. (IV)
- 3) Zachary AA, Montgomery RA, Ratner LE, et al. Specific and durable elimination of antibody to donor HLA antigens in renal-transplant patients. *Transplantation*. 2003 ; 76 : 1519-25. (IV)
- 4) Tyan DB, Li VA, Czer L, et al. Intravenous immunoglobulin suppression of HLA alloantibody in highly sensitized transplant candidates and transplantation with a histoincompatible organ. *Transplantation*. 1994 ; 57 : 553-62. (IV)
- 5) Orandi BJ, Luo X, Massie AB, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med*. 2016 ; 374 : 940-50. (III)
- 6) Manook M, Koester L, Ahmed Z, et al. Post-listing survival for highly sensitised patients on the UK kidney transplant waiting list : a matched cohort analysis. *Lancet*. 2017 ; 389 : 727-34. (III)
- 7) Okada D, Okumi M, Kakuta Y, et al. Outcome of the risk-stratified desensitization protocol in donor-specific antibody-positive living kidney transplant recipients : a retrospective study. *Transpl Int*. 2018 ; 31 : 1008-17. (III)

### [肝]

- 1) Hong G, Yi NJ, Suh SW, et al. Preoperative selective desensitization of live donor liver transplant recipients considering the degree of T lymphocyte cross-match titer, model for end-stage liver disease score, and graft liver volume. *J Korean Med Sci*. 2014 ; 29 : 640-7. (IV)
- 2) Aoki T, Sugawara Y, Takahashi M, et al. Living donor liver transplantation using sensitized lymphocytotoxic crossmatch positive graft. *J Gastroenterol*. 2012 ; 47 : 486-8. (V)
- 3) Yoshizawa A, Egawa H, Yurugi K, et al. Significance of semiquantitative assessment of preformed donor-specific antibody using luminex single bead assay in living related liver transplantation. *Clin Dev Immunol*. 2013 ; 2013 : 972705. (V)
- 4) 吉澤淳. 肝臓移植における抗ドナーHLA抗体の臨床的意義について. *MHC*. 2017 ; 24 : 134-42. (IV)
- 5) Nakano R, Ohira M, Ishiyama K, et al. Acute Graft Rejection and Formation of De Novo Donor-Specific Antibodies Triggered by Low Cyclosporine Levels and Interferon Therapy for Recurrent Hepatitis C Infection After Liver Transplantation : A Case Report. *Transplant Proc*. 2017 ; 49 : 1634-8. (V)

### [膵]

- 1) Kykalos S, Wunsch A, Klein T, et al. Successful Simultaneous Pancreas-Kidney Re-transplantation in a Highly Human Leukocyte Antigen-Sensitized Patient. *Transplant Proc*. 2017 ; 49 : 1652-5. (V)
- 2) Mattiazzzi AD, Centeno A, Amador A, et al. Highly Sensitized Patients : Miami Transplant Institute Experience. *Clin Transpl*. 2014 : 171-8. (IV)
- 3) Heilman RL, Chakkerla H, Mazur M, et al. Outcomes of simultaneous kidney-pancreas transplantation with positive cross-match. *Transplant Proc*. 2009 ; 41 : 303-6. (IV)

### [心]

- 1) Kobashigawa J, Mehra M, West L, et al. Report from a consensus conference on the sensitized patient awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2009 ; 28 : 213-25. (I)
- 2) Kobashigawa JA, Patel JK, Kittleson MM, et al. The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation. *Clin Transplant*. 2011 ; 25 : E61-7. (IV)
- 3) Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010 ; 29 : 914-56. (I)
- 4) Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation : emerging knowledge in diagnosis and management : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 ; 131 : 1608-39. (I)

### [肺]

- 1) Tinckam KJ, Keshavjee S, Chaparro C, et al. Survival in sensitized lung transplant recipients with perioperative

desensitization. *Am J Transplant*. 2015 ; 15 : 417-26. (IV)

- 2) Levine DJ, Glanville AR, Aboyoun C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung : A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016 ; 35 : 397-406. ( I )

[小腸]

- 1) Cheng EY, DuBray BJ, Farmer DG. The impact of antibodies and virtual crossmatching on intestinal transplant outcomes. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 ; 22 : 149-54. ( I )
- 2) Vo AA, Peng A, Toyoda M, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. *Transplantation*. 2010 ; 89 : 1095-102. (IV)
- 3) Kubal C, Mangus R, Saxena R, et al. Prospective Monitoring of Donor-specific Anti-HLA Antibodies After Intestine/Multivisceral Transplantation : Significance of De Novo Antibodies. *Transplantation*. 2015 ; 99 : e49-56. ( V )
- 4) Kubal CA, Mangus RS, Vianna RM, et al. Impact of positive flow cytometry crossmatch on outcomes of intestinal/multivisceral transplantation : role anti-IL-2 receptor antibody. *Transplantation*. 2013 ; 95 : 1160-6. ( IV )



### どのような抗体陽性例で脱感作療法が必要か

#### ステートメント

- ◆ **【臓器共通】** クロスマッチ陽性例では脱感作療法が必要である。  
..... **推奨グレードA**  
ただし臓器によっては十分なエビデンスが蓄積されていない。また対象症例の厳格な規定はまだ確立していない。
- ▶ **【腎】** クロスマッチ陽性患者に対しては腎移植前に脱感作療法が必要である。  
..... **推奨グレードA**
- ▶ **【肝】** 脱感作療法の必要性が示唆されているが、どのような症例で必要かはいまだ確立されていない。 ..... **推奨グレードB**  
高 MFI 値や高い力価の抗体(量や強さ)の症例に対し移植前脱感作療法の必要性が示唆されているが、今後さらなる症例の集積が必要である。  
..... **推奨グレードC1**
- ▶ **【脾】** 現時点で脱感作療法が適応となる明確な基準はない。  
..... **推奨グレードC1**
- ▶ **【心】** PRA 値が高く 6ヵ月のモニターで低下しない患者、特に CDC 陽性で移植ができなかった患者。 ..... **推奨グレードB**
- ▶ **【肺】** リンパ球クロスマッチ陽性例では、DSA による AMR のリスクが高いため、肺移植を行うにあたっては、MFI の値を参考に移植前脱感作療法が必要である。 ..... **推奨グレードB**  
Virtual クロスマッチ陽性例においては、DSA による AMR のリスクは高く、MFI の値を参考にして移植前脱感作療法を含めた移植の判断を行うべきである。  
..... **推奨グレードC1**

▶ **[小腸]** 特に肝臓を含まない単独移植の際にドナーHLA抗体が存在する場合 (virtual クロスマッチ陽性あるいは生体ドナーにおける actual クロスマッチ陽性) は、抗体の種類 (HLA class I or II 抗体) および程度 (Luminex による MFI 評価) に応じて脱感作療法を考慮することが推奨される。

推奨グレード **C1**

## 解説

### [腎]

腎移植前の CDC と FCXM の結果、そして DSA の有無によって、(A) CDC 陽性、(B) CDC 陰性・FCXM 陽性、(C) FCXM 陰性・DSA 陽性、(D) FCXM 陰性・DSA 陰性に大きく分類される。(D) に対して脱感作療法は基本的に不要と考えられている。クロスマッチ陽性症例 [(A), (B)] は脱感作療法を行わなければ早期に移植腎廃絶となるリスクが高いため<sup>1)</sup>、腎移植前に脱感作療法が必要である。しかし現行の脱感作療法では腎移植後に AMR が発生するリスクは高く<sup>2,3)</sup>、国外では脱感作療法を施行してもクロスマッチ陽性症例の5年生着率は70%前後<sup>4,5)</sup>と報告されている。国内での成績が近年報告され、高用量 IVIG、PE、リツキシマブによる脱感作療法を施行したクロスマッチ陽性症例の4年生着率は85.6%と比較的良好であったが、AMR 発生率は60.0%と非常に高率であり<sup>6)</sup>、クロスマッチ陽性症例に対する腎移植の適応に関しては慎重な判断を要する。(C) FCXM 陰性・DSA 陽性の患者に対しては脱感作療法を施行しなければ AMR の発生率が高いという意見<sup>7)</sup>と、脱感作療法は必要ないという意見に分かれている<sup>8)</sup>。後者では脱感作療法を施行しなくても AMR の発生率・5年生着率ともに FCXM 陰性・DSA 陰性群と比較して有意差を認めなかったと報告している。また、DSA MFI 3,000 以上が1年以内の拒絶反応発生のリスクファクターであったと報告しているが、p 値は 0.046 とそれほど大きな差ではなかった。国内での報告では、クロスマッチ陰性・DSA 陰性症例(脱感作療法なし)とクロスマッチ陰性・DSA 陽性症例(PE とリツキシマブによる脱感作療法あり)の4年生着率は96.9%、97.2%、AMR 発生率は1.3%、9.4%であり、生存率に有意差は認められないが、DSA 陽性症例においては脱感作療法を施行しても AMR 発生率が高かった<sup>6)</sup>。FCXM 陰性・DSA 陽性の症例に対するリスク評価として、The German Society for Immunogenetics は初回腎移植患者に対しては HLA class I および class II に対する MFI 3,000 以上の抗体をハイリスクと定義したが<sup>9)</sup>、陰性適中率は高いが陽性適中率が低いという結果であった<sup>10)</sup>。今後、C1q や C3d への結合能といった新たな検査方法や、リスク分類の確立が期待される。

## B 既存抗体陽性への対応

### [肝]

CQ4-1 で前述したように、既存抗体陽性は拒絶反応、グラフトロスのリスクを増加させ、脱感作療法の必要性が示唆されているが、どのような症例で必要かはいまだ確立されていない。

既存抗体陽性のなかでも、高 MFI 値はよりハイリスクであると報告されており<sup>1-4)</sup>、高 MFI 値や高い力価の抗体(量や強さ)が検出された症例において、脱感作療法を行い、良好な成績であった報告があるが<sup>1,5)</sup>、今後さらなる症例の集積が必要である。

### [膵]

生体移植が極めて限定的である膵移植では、脱感作療法が行われるのは脳死移植待機期間中、もしくは脳死ドナーが決定後の移植直前ということになる。前者はクロスマッチ陰性の可能性を高めることで移植の機会を増やすことを主な目的としている。膵移植待機中の脱感作療法の報告は少なく、PRA などで高感作状態と判断された膵腎同時移植症例に対する脱感作療法が報告されているのみである<sup>1,2)</sup>。

一方、後者はクロスマッチ陽性でも膵移植を行うための脱感作療法であるが、やはり小数例での解析結果を元に推奨する報告があるのみである<sup>3)</sup>。両者ともに、PRA や B-cell クロスマッチなどの結果を元に脱感作療法を行うことは有望な治療戦略ではあるが、現時点では症例選択に関する明確な基準はない。

### [心]

補助人工心臓装着患者の増加に伴い、待機中に HLA 抗体が陽性になる患者が増加し<sup>1)</sup>、感作された患者は、クロスマッチ陰性のドナーが見つからず、待機期間が長くなり、待機中死亡が増加したり、移植後成績が悪化したりする<sup>2-4)</sup>。

PRA 値が高く(10-50%)、6ヵ月のモニターで低下しない患者で、特にダイレクトクロスマッチ陽性のためにドナーがスキップされた症例が脱感作療法の適応となる<sup>2-4)</sup>。ただし、心臓移植待機患者のほとんどは補助人工心臓を装着しており、ドライブライン感染やポケット感染がコントロールできていることが重要である。治療法のところで述べるが、まずは高用量 IVIG を試み、それでも % PRA が低下しない場合に限り、リツキシマブ、ボルテゾミブ、PE を試みる<sup>5-7)</sup>。

### [肺]

本邦では、レシピエント選択時に、CDC 法による T-cell のみのダイレクトクロスマッチが肺のアロケーションの必須条件となっている。一方、地理的条件や移植症例数の観点から、海外では精製 HLA 抗原による固相免疫測定法(solid-phase immunoassays : SPI)での virtual クロスマッチが行われ、より感度の高い FCXM 法によるダイレクトクロスマッチが主流となっている<sup>1,2)</sup>。SPI 法を読み取るプラットフォームのうち、Luminex 法を用いた移植前 HLA 抗体の検出に関しては、HLA 抗体を検出した症例において移植後の dnDSA 検出と有意に相関するという報告がなされている。このような症例については脱感作療法を考慮すべきである<sup>3)</sup>。

ただし、single antigen beads (SAB)法単独による検出よりも、PRA 法によるスクリーニングの

後に SAB 法を施行し DSA を検出した症例において、移植後の dnDSA 検出と有意に相関するという報告があり、今後肺移植における Luminex 法を用いた移植前 HLA 抗体の検出法についての報告が待たれる<sup>3)</sup>。最近の観察研究では、SAB 法による移植前 HLA 抗体の有無と CLAD 発症および CLAD 関連死亡とは関連がないとする報告もあり、前向き臨床研究が望まれる<sup>4)</sup>。

なお、移植前 DSA における MFI によるリスク層別化については、MFI がより高値 (MFI > 5,000) の症例での生命予後不良が報告されており<sup>5)</sup>、British Transplantation Society (BTS) ガイドラインにおいても採用されている<sup>2)</sup>。

#### [小腸]

小腸移植において、ドナー抗体が存在する場合は、抗体の種類および程度に応じて脱感作療法を考慮することが推奨される。抗体の評価であるが、生体移植候補者の場合は actual クロスマッチでのスクリーニングと Luminex による SAB の定量化が推奨される。脳死移植候補者は、PRA によるスクリーニングと SAB 法の評価が必要であり、ドナー選別には Luminex 法に基づく virtual クロスマッチが推奨される<sup>1-3)</sup>。Low PRA の場合には、DSA の存在しないドナーを選択する努力を行うべきであるが、high PRA でドナーが望めない場合には脱感作を考慮する。程度に関しては、C1q 法による補体活性化機能の評価や Luminex 法による MFI > 2,000-10,000 であれば脱感作を行うべきとの報告があるが、その程度に関しては一定の見解を得ていない<sup>1,4)</sup>。肝臓の抗体吸着効果は肝腎同時移植でも広く知られた事実であるが、HLA class II に対する抗体の吸着は不十分であることがあるので<sup>5)</sup>、HLA class II DSA 陽性のケースでは肝臓が同時に移植されるケースでも、程度に応じて脱感作を考慮することが望ましい。ABO 血液型不適合小腸移植は、脱感作による成功例が報告されているが<sup>6)</sup>、現時点では推奨されない。

#### 文献

#### [腎]

- 1) Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med.* 1969 ; 280 : 735-9. (Ⅲ)
- 2) Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med.* 2011 ; 365 : 318-26. (Ⅲ)
- 3) Gloor JM, Winters JL, Cornell LD, et al. Baseline donor-specific antibody levels and outcomes in positive crossmatch kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2010 ; 10 : 582-9. (Ⅲ)
- 4) Manook M, Koeser L, Ahmed Z, et al. Post-listing survival for highly sensitised patients on the UK kidney transplant waiting list : a matched cohort analysis. *Lancet.* 2017 ; 389 : 727-34. (Ⅲ)
- 5) Bentall A, Cornell LD, Gloor JM, et al. Five-year outcomes in living donor kidney transplants with a positive crossmatch. *Am J Transplant.* 2013 ; 13 : 76-85. (Ⅲ)
- 6) Okada D, Okumi M, Kakuta Y, et al. Outcome of the risk-stratified desensitization protocol in donor-specific antibody-positive living kidney transplant recipients : a retrospective study. *Transpl Int.* 2018 ; 31 : 1008-17. (Ⅲ)
- 7) Patel AM, Pancoska C, Mulgaonkar S, Weng FL. Renal transplantation in patients with pre-transplant donor-

## B 既存抗体陽性への対応

- specific antibodies and negative flow cytometry crossmatches. *Am J Transplant.* 2007 ; 7 : 2371-7. (Ⅲ)
- 8) Adebisi OO, Gralla J, Klem P, et al. Clinical Significance of Pretransplant Donor-Specific Antibodies in the Setting of Negative Cell-Based Flow Cytometry Crossmatching in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2016 ; 16 : 3458-67. (Ⅲ)
  - 9) Süsal C, Seidl C, Schönemann C, et al. Determination of unacceptable HLA antigen mismatches in kidney transplant recipients : recommendations of the German Society for Immunogenetics. *Tissue Antigens.* 2015 ; 86 : 317-23. (Ⅵ)
  - 10) Zecher D, Bach C, Preiss A, et al. Analysis of Luminex-based Algorithms to Define Unacceptable HLA Antibodies in CDC-crossmatch Negative Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2018 ; 102 : 969-77. (Ⅲ)

### [肝]

- 1) Yoshizawa A, Egawa H, Yurugi K, et al. Significance of semiquantitative assessment of preformed donor-specific antibody using luminex single bead assay in living related liver transplantation. *Clin Dev Immunol.* 2013 ; 2013 : 972705. (Ⅳ)
- 2) Musat AI, Pigott CM, Ellis TM, et al. Pretransplant donor-specific anti-HLA antibodies as predictors of early allograft rejection in ABO-compatible liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013 ; 19 : 1132-41. (Ⅳ)
- 3) O'Leary JG, Kaneku H, Jennings LW, et al. Preformed class II donor-specific antibodies are associated with an increased risk of early rejection after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013 ; 19 : 973-80. (Ⅳ)
- 4) O'Leary JG, Kaneku H, Susskind BM, et al. High mean fluorescence intensity donor-specific anti-HLA antibodies associated with chronic rejection Postliver transplant. *Am J Transplant.* 2011 ; 11 : 1868-76. (Ⅳ)
- 5) Hong G, Yi NJ, Suh SW, et al. Preoperative selective desensitization of live donor liver transplant recipients considering the degree of T lymphocyte cross-match titer, model for end-stage liver disease score, and graft liver volume. *J Korean Med Sci.* 2014 ; 29 : 640-7. (Ⅳ)

### [脾]

- 1) Kykalos S, Wunsch A, Klein T, et al. Successful Simultaneous Pancreas-Kidney Re-transplantation in a Highly Human Leukocyte Antigen-Sensitized Patient. *Transplant Proc.* 2017 ; 49 : 1652-5. (Ⅴ)
- 2) Mattiazzi AD, Centeno A, Amador A, et al. Highly Sensitized Patients : Miami Transplant Institute Experience. *Clin Transpl.* 2014 : 171-8. (Ⅳ)
- 3) Heilman RL, Chakkerla H, Mazur M, et al. Outcomes of simultaneous kidney-pancreas transplantation with positive cross-match. *Transplant Proc.* 2009 ; 41 : 303-6. (Ⅳ)

### [心]

- 1) John R, Lietz K, Schuster M, et al. Immunologic sensitization in recipients of left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 ; 125 : 578-91. (Ⅳ)
- 2) Kobashigawa JA, Sabad A, Drinkwater D, et al. Pretransplant panel reactive-antibody screens. Are they truly a marker for poor outcome after cardiac transplantation? *Circulation.* 1996 ; 94 (9 Suppl) : II294-7. (Ⅳ)
- 3) Nwakanma LU, Williams JA, Weiss ES, et al. Influence of pretransplant panel-reactive antibody on outcomes in 8,160 heart transplant recipients in recent era. *Ann Thorac Surg.* 2007 ; 84 : 1556-62 ; discussion 1562-3. (Ⅲ)
- 4) Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation : emerging knowledge in diagnosis and management : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015 ; 131 : 1608-39. (Ⅰ)
- 5) Patel J, Everly M, Chang D, et al. Reduction of alloantibodies via proteasome inhibition in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2011 ; 30 : 1320-6. (Ⅳ)
- 6) Leech SH, Lopez-Cepero M, LeFor WM, et al. Management of the sensitized cardiac recipient : the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. *Clin Transplant.* 2006 ; 20 : 476-84. (Ⅳ)
- 7) Ratkovec RM, Hammond EH, O'Connell JB, et al. Outcome of cardiac transplant recipients with a positive donor-specific crossmatch—preliminary results with plasmapheresis. *Transplantation.* 1992 ; 54 : 651-5. (Ⅳ)

## [肺]

- 1) Levine DJ, Glanville AR, Aboyoun C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung : A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016 ; 35 : 397-406. ( I )
- 2) British Transplantation Society. The detection & characterisation of clinically relevant antibodies in allotransplantation. 2015. [https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/06\\_BTS\\_BSHI\\_Antibodies-1.pdf](https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/06_BTS_BSHI_Antibodies-1.pdf), (accessed 2018-06-07) ( I )
- 3) Courtwright A, Diamond JM, Wood I, et al. Detection and clinical impact of human leukocyte antigen antibodies in lung transplantation : A systematic review and meta-analysis. *HLA*. 2018 ; 91 : 102-11. ( III )
- 4) Zazueta OE, Preston SE, Moniodis A, et al. The Presence of Pretransplant HLA Antibodies Does Not Impact the Development of Chronic Lung Allograft Dysfunction or CLAD-Related Death. *Transplantation*. 2017 ; 101 : 2207-12. ( IV )
- 5) Smith JD, Ibrahim MW, Newell H, et al. Pre-transplant donor HLA-specific antibodies : characteristics causing detrimental effects on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014 ; 33 : 1074-82. ( IV )

## [小腸]

- 1) Cheng EY, DuBray BJ, Farmer DG. The impact of antibodies and virtual crossmatching on intestinal transplant outcomes. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 ; 22 : 149-54. ( I )
- 2) Campbell P. Clinical relevance of human leukocyte antigen antibodies in liver, heart, lung and intestine transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013 ; 18 : 463-9. ( I )
- 3) Hawksworth JS, Rosen-Bronson S, Island E, et al. Successful isolated intestinal transplantation in sensitized recipients with the use of virtual crossmatching. *Am J Transplant*. 2012 ; 12 Suppl 4 : S33-42. ( IV )
- 4) Cheng EY, Everly MJ, Kaneku H, et al. Prevalence and Clinical Impact of Donor-Specific Alloantibody Among Intestinal Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017 ; 101 : 873-82. ( IV )
- 5) Dar W, Agarwal A, Watkins C, et al. Donor-directed MHC class I antibody is preferentially cleared from sensitized recipients of combined liver/kidney transplants. *Am J Transplant*. 2011 ; 11 : 841-7. ( IV )
- 6) Fan DM, Zhao QC, Wang WZ, et al. Successful ABO-incompatible living-related intestinal transplantation : a 2-year follow-up. *Am J Transplant*. 2015 ; 15 : 1432-5. ( V )



### どのような脱感作療法があるのか

#### ステートメント

- ◆ **【臓器共通】** PE, リツキシマブ, IVIG を単独または併用で脱感作療法が施行されている。……………**推奨グレードB**  
他に rATG やボルテゾミブ, エクリズマブなどの報告があるが, 推奨される特定の脱感作療法は確立していない。
- ▶ **【腎】** PE, リツキシマブ, IVIG を単独または組み合わせた脱感作療法が施行されている。……………**推奨グレードA**
- ▶ **【肝】** 特定の脱感作療法を推奨するエビデンスはなく明確なコンセンサスはない。……………**推奨グレードC1**
- ▶ **【脾】** PE, IVIG, リツキシマブ, アレムツズマブ, rATG, proteasome inhibitor (ボルテゾミブ) や complement C5 inhibitor (エクリズマブ) などが挙げられる。……………**推奨グレードC1**
- ▶ **【心】** IVIG, PE, さらにリツキシマブやボルテゾミブが挙げられる。……………**推奨グレードC1**
- ▶ **【肺】** 肺移植前 DSA 陽性症例に対して, 何らかの脱感作療法を検討することを推奨するが, 特定の脱感作療法を推奨するエビデンスは存在しない。……………**推奨グレードC1**
- ▶ **【小腸】** リツキシマブ, ミコフェノール酸モフェチル (MMF), IVIG, PE などの報告がある。複数を併用することがあるが, 報告数が少なく, どの薬剤が優れているか, どの併用が優れているかについては不明確である。……………**推奨グレードC1**

## 解説

## [腎]

IVIGの脱感作効果は2004年に報告されたランダム化プラセボ対照試験(NIH IG02 Trial)によって報告された。PRAが50%以上の患者に対してIVIG 2 g/kg/月を4ヵ月間投与した群は、プラセボ群と比較してPRAを著明に低下させ腎移植可能となる割合が高かった<sup>1)</sup>。国内においても高用量IVIGの有効性は報告されている<sup>2)</sup>。脱感作療法として使用する場合には高用量IVIG以外<sup>3)</sup>にも、PE併用低用量IVIG (100 mg/kg)<sup>4)</sup>の2つのプロトコルが用いられている。IVIGとPEは現在においても脱感作療法の基軸を成しており、2つのプロトコルにさまざまな新規薬剤を加えた脱感作療法の有効性が報告されている。IVIGとリツキシマブによる脱感作療法の有用性は知られており<sup>5,6)</sup>、近年ではランダム化プラセボ対照試験によってDSAのリバウンドを防ぎAMRの発生を低下させることが報告された<sup>7)</sup>。また低用量IVIG + PE + リツキシマブによる脱感作療法は、高用量IVIG単回投与よりもT-cell CDCクロスマッチ陽性患者に対して有効であったという報告もある。ボルテゾミブとIVIGやPE、リツキシマブとの併用による脱感作療法の有効性を示す報告もなされている<sup>8,9)</sup>。

## [肝]

リツキシマブ、PE、MMF、IVIGなど血液型不適合肝移植に準じた脱感作療法が考えられている<sup>1-5)</sup>。クロスマッチ陽性患者に対してrATG + リツキシマブによる導入により、急性細胞性拒絶や慢性拒絶反応の頻度が低下したとの報告がある<sup>6)</sup>。

## [脾]

既存抗体陽性時における脱感作療法には、PE、IVIG、リツキシマブ、アレムツズマブ、ボルテゾミブ、エクリズマブなどが挙げられる<sup>1-3)</sup>。しかし、脾移植においてその有用性に関する大規模試験の結果はない。また導入療法の多施設ランダム化比較試験は存在するが、クロスマッチ陽性例<sup>4,5)</sup>やPRAレベルが20%以上<sup>6)</sup>といった免疫学的ハイリスク患者はむしろ除外されており、推奨すべき脱感作療法は特定されていない。

## [心]

まだ統一された脱感作療法は確立されておらず、個々の症例に応じた治療法を選択すべきである。特に、心臓移植待機患者の多くは補助人工心臓を装着しており、易感染性のため、患者の状態に応じて治療法を選択するとともに、%PRAの低下やHLA抗体の消失の程度をみながら、強化することが望ましい<sup>1-3)</sup>。

脱感作療法には、①抗体の不活化(高用量IVIG<sup>4)</sup>)、②抗体の除去(PE)、③抗体産生抑制(リツキシマブ<sup>5)</sup>、ボルテゾミブ<sup>6,7)</sup>)が挙げられる。以前は、シクロフォスファミドが用いられていた<sup>8)</sup>が、リツキシマブの登場以来、あまり使用されなくなった<sup>7)</sup>。

心臓移植待機患者が易感染性であることを考慮すると、まずIVIGを試みる<sup>1-3,7)</sup>。免疫グロブ

## B 既存抗体陽性への対応

リンで% PRA が低下しない場合で、感染症のリスクが少ない場合には、リツキシマブを投与する。それでも効果がない場合に、ボルテゾミブ± PE を行う施設もある<sup>7)</sup>。PE は抗体除去に有効である<sup>7,9-11)</sup>が、侵襲が大きく、感染症などの合併症を誘発する危険性に注意が必要である。適合するドナーが出現して、CDC 陰性でも、virtual クロスマッチまたはドナーリンパ球を用いた FCXM で高力価陽性の場合には、有効とされている。しかし、C1q 結合能がない場合には、液性拒絶は発生しないという報告もある<sup>12)</sup>。

### [肺]

肺移植前の DSA 陽性症例に対する脱感作療法の報告は限られており、各施設での経験に基づくものである。肺移植において、脱感作療法の選択、組み合わせに関する比較試験などは報告されていない。これまで報告されている代表的な脱感作療法の選択肢には PE, IVIG, rATG, リツキシマブ, ボルテゾミブなどがある。

死体肺移植については、PRA 高値の症例に対してあらかじめ脱感作療法を行う、またはドナー出現後の周術期に脱感作療法を行う方法が考えられる。前者については Duke 大学からの報告があり、PE, ステロイド, ボルテゾミブ, リツキシマブ, IVIG の組み合わせが MFI 低下に寄与したものの PRA の低下は認められなかった<sup>1)</sup>。後者については Toronto 大学からの報告があり、移植時 DSA 陽性症例に対して、術中より PE を開始し、術後 rATG および IVIG を投与することで、DSA 陰性例と同等の急性拒絶、CLAD 発症率であったことが報告されている<sup>2)</sup>。

一方、本邦の肺移植の特徴として生体肺移植の頻度が比較的高いことが挙げられる。生体肺移植は予定手術として実施されるため、DSA 陽性例ではその準備期間中に脱感作療法を行いその成果を MFI で評価しうる。しかし、脱感作療法とその臨床アウトカムについては死体肺移植同様確立されたエビデンスはない。

肺移植は腎移植など他の固形臓器移植と比べて一般に感染のリスクが高く、また感染のリスクは、レシピエントの移植前の状態(感染の合併の有無、その他)、ドナー肺の状態、両肺移植か病気が残る片肺移植か、など複数の因子があり、症例によって大きく異なる。上記の脱感作療法のいくつかは感染のリスクが上がることを示唆されており、たとえば rATG の使用と侵襲性アスペルギルス症との有意な関連が報告されている<sup>3)</sup>。DSA 陽性症例に対しては何らかの脱感作療法が推奨されるものの(推奨グレード C1)、腎移植など他臓器における脱感作療法のレジメンを参考にしつつ、肺移植において現段階では感染症その他のリスクとのバランスを念頭に慎重に実施する必要がある。

### [小腸]

術前クロスマッチ陽性 4 例に術前にリツキシマブ+ IVIG を行うことで、クロスマッチ陰性 4 例と比較して拒絶の有無、重症度に差は認めず、クロスマッチ陽性症例に対する脱感作療法は有用であった、とする報告がある<sup>1)</sup>。また、術前クロスマッチ陽性症例 2 例に対して IVIG, PE を施行し、陰性化した後に生体間小腸移植をした結果、拒絶反応は発生せず、経過が良好であった

報告がある<sup>2)</sup>。さらに、術前 PRA 高値症例(20%以上)6例に対して、IVIG ㊦リツキシマブ、MMF、PE を行い、PRA が低下した後に小腸移植を行った症例は、PRA 低値症例(20%以下)と比較して差は認めなかった、とする報告がある<sup>3)</sup>。

## 文献

### 〔腎〕

- 1) Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease : report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004 ; 15 : 3256-62. (Ⅱ)
- 2) Kakuta Y, Satoh S, Watarai Y, et al. Successful Desensitization of T cell Flow Cytometry Crossmatch Positive Renal Transplant Recipients Using Plasmapheresis and Super High-Dose Intravenous Immunoglobulin. *Transplant Direct.* 2017 ; 4 : e336. (Ⅲ)
- 3) Glotz D, Antoine C, Julia P, et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). *Am J Transplant.* 2002 ; 2 : 758-60. (Ⅳ)
- 4) Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med.* 2011 ; 365 : 318-26. (Ⅲ)
- 5) Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med.* 2008 ; 359 : 242-51. (Ⅳ)
- 6) Okada D, Okumi M, Kakuta Y, et al. Outcome of the risk-stratified desensitization protocol in donor-specific antibody-positive living kidney transplant recipients : a retrospective study. *Transpl Int.* 2018 ; 31 : 1008-17. (Ⅲ)
- 7) Vo AA, Choi J, Cisneros K, et al. Benefits of rituximab combined with intravenous immunoglobulin for desensitization in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2014 ; 98 : 312-9. (Ⅱ)
- 8) Jeong JC, Jambaldorj E, Kwon HY, et al. Desensitization Using Bortezomib and High-dose Immunoglobulin Increases Rate of Deceased Donor Kidney Transplantation. *Medicine (Baltimore).* 2016 ; 95 : e2635. (Ⅲ)
- 9) Woodle ES, Shields AR, Ejaz NS, et al. Prospective iterative trial of proteasome inhibitor-based desensitization. *Am J Transplant.* 2015 ; 15 : 101-18. (Ⅳ)

### 〔肝〕

- 1) Hong G, Yi NJ, Suh SW, et al. Preoperative selective desensitization of live donor liver transplant recipients considering the degree of T lymphocyte cross-match titer, model for end-stage liver disease score, and graft liver volume. *J Korean Med Sci.* 2014 ; 29 : 640-7. (Ⅳ)
- 2) Aoki T, Sugawara Y, Takahashi M, et al. Living donor liver transplantation using sensitized lymphocytotoxic crossmatch positive graft. *J Gastroenterol.* 2012 ; 47 : 486-8. (Ⅴ)
- 3) Yoshizawa A, Egawa H, Yurugi K, et al. Significance of semiquantitative assessment of preformed donor-specific antibody using luminex single bead assay in living related liver transplantation. *Clin Dev Immunol.* 2013 ; 2013 : 972705. (Ⅳ)
- 4) 吉澤淳. 肝臓移植における抗ドナーHLA 抗体の臨床的意義について. *MHC.* 2017 ; 24 : 134-42. (Ⅳ)
- 5) Nakano R, Ohira M, Ishiyama K, et al. Acute Graft Rejection and Formation of De Novo Donor-Specific Antibodies Triggered by Low Cyclosporine Levels and Interferon Therapy for Recurrent Hepatitis C Infection After Liver Transplantation : A Case Report. *Transplant Proc.* 2017 ; 49 : 1634-8. (Ⅴ)
- 6) Kubal CA, Mangus RS, Saxena R, et al. Crossmatch-positive liver transplantation in patients receiving thymoglobulin-rituximab induction. *Transplantation.* 2014 ; 97 : 56-63. (Ⅳ)

## B 既存抗体陽性への対応

### [膝]

- 1) Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013 ; 95 : 19-47. ( I )
- 2) Niederhaus SV, Kaufman DB, Odorico JS. Induction therapy in pancreas transplantation. *Transpl Int*. 2013 ; 26 : 704-14. ( I )
- 3) Heilman RL, Chakkera H, Mazur M, et al. Outcomes of simultaneous kidney-pancreas transplantation with positive cross-match. *Transplant Proc*. 2009 ; 41 : 303-6. ( IV )
- 4) Stratta RJ, Alloway RR, Lo A, Hodge E. Two-dose daclizumab regimen in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients : primary endpoint analysis of a multicenter, randomized study. *Transplantation*. 2003 ; 75 : 1260-6. ( II )
- 5) Stratta RJ, Alloway RR, Lo A, Hodge EE. A prospective, randomized, multicenter study evaluating the safety and efficacy of two dosing regimens of daclizumab compared to no antibody induction in simultaneous kidney-pancreas transplantation : results at 3 years. *Transplant Proc*. 2005 ; 37 : 3531-4. ( II )
- 6) Kaufman DB, Burke GW III, Bruce DS, et al. Prospective, randomized, multi-center trial of antibody induction therapy in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003 ; 3 : 855-64. ( III )

### [心]

- 1) Kobashigawa JA, Sabad A, Drinkwater D, et al. Pretransplant panel reactive-antibody screens. Are they truly a marker for poor outcome after cardiac transplantation? *Circulation*. 1996 ; 94 (9 Suppl) : II294-7. ( IV )
- 2) Nwakanma LU, Williams JA, Weiss ES, et al. Influence of pretransplant panel-reactive antibody on outcomes in 8,160 heart transplant recipients in recent era. *Ann Thorac Surg*. 2007 ; 84 : 1556-62 ; discussion 1562-3. ( III )
- 3) Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation : emerging knowledge in diagnosis and management : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 ; 131 : 1608-39. ( I )
- 4) John R, Lietz K, Burke E, et al. Intravenous immunoglobulin reduces anti-HLA alloreactivity and shortens waiting time to cardiac transplantation in highly sensitized left ventricular assist device recipients. *Circulation*. 1999 ; 100 : II229-35. ( IV )
- 5) Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med*. 2008 ; 359 : 242-51. ( IV )
- 6) Patel J, Everly M, Chang D, et al. Reduction of alloantibodies via proteasome inhibition in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011 ; 30 : 1320-6. ( IV )
- 7) Kobashigawa JA, Patel JK, Kittleson MM, et al. The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation. *Clin Transplant*. 2011 ; 25 : E61-7. ( IV )
- 8) Itescu S, Burke E, Lietz K, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide is an effective and safe treatment for sensitized cardiac allograft recipients. *Circulation*. 2002 ; 105 : 1214-9. ( IV )
- 9) Pisani BA, Mullen GM, Malinowska K, et al. Plasmapheresis with intravenous immunoglobulin G is effective in patients with elevated panel reactive antibody prior to cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1999 ; 18 : 701-6. ( IV )
- 10) Leech SH, Lopez-Cepero M, LeFor WM, Management of the sensitized cardiac recipient : the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. *Clin Transplant*. 2006 ; 20 : 476-84. ( IV )
- 11) Ratkovec RM, Hammond EH, O'Connell JB, et al. Outcome of cardiac transplant recipients with a positive donor-specific crossmatch—preliminary results with plasmapheresis. *Transplantation*. 1992 ; 54 : 651-5. ( IV )
- 12) Sutherland SM, Chen G, Sequeira FA, et al. Complement-fixing donor-specific antibodies identified by a novel C1q assay are associated with allograft loss. *Pediatr Transplant*. 2012 ; 16 : 12-7. ( IV )

### [肺]

- 1) Snyder LD, Gray AL, Reynolds JM, et al. Antibody desensitization therapy in highly sensitized lung transplant

candidates. Am J Transplant. 2014 ; 14 : 849-56. (IV)

- 2) Tinckam KJ, Keshavjee S, Chaparro C, et al. Survival in sensitized lung transplant recipients with perioperative desensitization. Am J Transplant. 2015 ; 15 : 417-26. (IV)
- 3) Hosseini-Moghaddam SM, Chaparro C, Luong ML, et al. The Effectiveness of Culture-Directed Preemptive Anti-Aspergillus Treatment in Lung Transplant Recipients at One Year After Transplant. Transplantation. 2015 ; 99 : 2387-93. (IV)

[小腸]

- 1) Parekh R, Kazimi M, Skorupski S, et al. Intestine Transplantation Across a Positive Crossmatch With Preformed Donor-Specific Antibodies. Transplant Proc. 2016 ; 48 : 489-91. (IV)
- 2) Garcia-Roca R, Tzvetanov IG, Jeon H, et al. Successful living donor intestinal transplantation in cross-match positive recipients : Initial experience. World J Gastrointest Surg. 2016 ; 8 : 101-5. (V)
- 3) Gondolesi G, Blondeau B, Maurette R, et al. Pretransplant immunomodulation of highly sensitized small bowel transplant candidates with intravenous immune globulin. Transplantation. 2006 ; 81 : 1743-6. (V)



# 脱感作療法の評価は どのようにすべきか

### ステートメント

- ◆ **【臓器共通】** CDC, FCXM, Luminex などの抗体検出検査によって脱感作療法の実施決定や成果を評価する。…………… **推奨グレードC1**  
ただし十分なエビデンスに基づいた確立した評価法はない。
  
- ▶ **【腎】** HLA タイピング, クロスマッチ, HLA 抗体検査の結果から免疫学的リスクを評価し, それに基づいた脱感作療法を施行するべきである。  
…………… **推奨グレードC1**
  
- ▶ **【肝】** DSA 陽性症例に対して, 脱感作療法における患者評価は確立されておらず明確なコンセンサスはない。…………… **推奨グレードC1**
  
- ▶ **【脾】** CDC, FCXM, Luminex 法を代表とする SPI 法が推奨される。  
…………… **推奨グレードC1**
  
- ▶ **【心】** PRA スクリーニングはすべての心臓移植待機患者で行う。脱感作療法後あるいは感作患者の場合, HLA 抗体の存在について定期的にモニターする。  
…………… **推奨グレードB**
  
- ▶ **【肺】** 移植待機中は, 定期的に HLA 抗体検査を行うべきである。  
…………… **推奨グレードB**  
移植前 DSA 陽性症例に対して, 脱感作療法を行うことを推奨する。  
…………… **推奨グレードC1**
  
- ▶ **【小腸】** 移植前 DSA 陽性症例に対して, 脱感作療法を行うことを推奨する。  
…………… **推奨グレードC1**

## 解説

## [腎]

すべての腎移植患者に対して、術前 CDC と FCXM の結果と DSA の有無から免疫学的リスクを評価すべきである。これらの検査の結果と輸血、妊娠、移植といった感作歴の有無から免疫学的リスク評価を行い、それに基づき脱感作療法のプロトコルを決定することが推奨される<sup>1,2)</sup>。クロスマッチ陽性症例は脱感作療法を行わなければ早期に移植腎廃絶となるリスクが高いため<sup>2)</sup>、腎移植前に脱感作療法が必要であるが、FCXM 陰性・DSA 陽性の患者に対する脱感作療法の必要性は統一された見解には至っていない<sup>3-5)</sup>。

## [肝]

肝移植における脱感作療法の報告は乏しく、脱感作療法における患者評価は確立されていない。ただし、持続した DSA の存在は長期での生存予後不良因子の1つである<sup>1)</sup>ため、DSA 除去に関して十分な観察評価が求められる。

## [脾]

脾移植における脱感作療法の評価項目としては Luminex 法を代表とする SPI が推奨される<sup>1)</sup>。加えて、CDC や FCXM が推奨されるが、CDC や FCXM はドナーリンパ球を要するため、脳死移植がほとんどである脾移植の脱感作療法における患者評価方法としては現実的ではない。

待機中の PRA 強陽性例に対し術前脱感作療法を行い、その有用性の報告が散見されるが、いずれも脱感作療法後の患者評価に一定の基準はなく、移植に至っている<sup>2,3)</sup>。

## [心]

PRA のスクリーニングはすべての心臓移植待機患者で行うべきである<sup>1-3)</sup>。もし PRA が 10% 以上に上昇している場合には、さらに詳細な評価が必要である。循環血液中の抗体の特異性は、フローサイトメトリなどの SPI で、可能ならば HLA 専門の機関で決定すべきである。

検出された抗体の補体結合能は報告されるべきである<sup>4,5)</sup>。抗 HLA class I と II の特異性(たとえば、HLA-A, B, Cw, DR と DQ 抗原など)を明確にすべきである。国際的標準がないので、各移植施設は、DSA が拒絶反応のリスクを増加させる抗体レベルの閾値を明らかにすべきである<sup>4,5)</sup>。感作されたレシピエントのドナープールを拡大するために、ルーチンで virtual クロスマッチを行うべきである<sup>6)</sup>。感作されやすい患者の既往歴(PRA 陽性の既往、輸血歴、妊娠歴、ホモグラフトの移植歴、移植歴、補助人工心臓装着など)がある場合には、抗 HLA 抗体の評価を移植前に行うべきである<sup>5)</sup>。C1q 結合能がない場合には、液性拒絶は発生しないという報告もある。

脱感作療法を行っている感作患者の場合、適合するドナーが出現するまでは、HLA 抗体の存在について定期的にモニターする必要がある<sup>1,2,4,5,8)</sup>。安定期の感作されていない患者の場合、6ヵ月ごとに HLA 抗体検査を行うべきである。輸血を行った心臓移植候補の場合、2-4 週後に

## B 既存抗体陽性への対応

HLA 抗体検査を行う必要があり、可能であれば適当なドナーが出現したときに、prospective なリンパ球クロスマッチを行うべきである。感染症や補助人工心臓装着下に、どの間隔で HLA 抗体検査を行うべきかに決まった推奨はない。PE または免疫吸着を行う前後で、循環血液中の免疫グロブリン値を測定すべきである。リツキシマブ使用の前後で、リンパ球分画を測定すべきである。

### [肺]

BTS ガイドライン<sup>1)</sup>には、肺移植登録にあたり、HLA 抗体スクリーニングを最低 2 回受けるよう明記されている。登録後も、妊娠・輸血・重篤な感染症を機にプロファイルが変わりうるため、肺移植実施まで HLA 抗体陽性症例では 3 ヶ月ごと、陰性症例では 6 ヶ月ごとのスクリーニングを推奨している。

HLA 抗体陽性症例における脱感作療法に関する報告は、いまだまとまったものではなく、各施設での経験に基づくものでしかない<sup>2,3)</sup>。各施設では、腎移植における脱感作療法を参考にして各々のレジメンで行い、治療対象も異なる。ISHLT から発表されたコンセンサスレポート<sup>4)</sup>および BTS ガイドライン<sup>1)</sup>においても肺移植前 HLA 抗体陽性症例に対する脱感作療法について推奨するレジメンは言及されていない。単施設での観察研究において、肺移植前 DSA 陽性症例に対して術中より PE を開始し、周術期に IVIG・rATG を投与する脱感作療法を行ったところ、約半数の症例で DSA が消失し、急性拒絶や CLAD の発症率、術後グラフト機能が HLA 抗体陰性症例と同等であったことが示された<sup>2)</sup>。一方で、calculated PRA (cPRA) > 80% 以上を示す HLA 抗体陽性症例に対して、19 日間にわたり PE・ステロイド・ボルテゾミブ・リツキシマブを投与し、その後、定期的に IVIG を投与する脱感作療法を施行したところ、治療前に MFI が 5,000-10,000 と高値を示した症例で有意な MFI の低下を認めたが、脱感作療法後に cPRA の有意な変化は認めず、肺移植後 1 年生存率は脱感作療法の有無で有意な差を認めなかった(65% vs. 85%,  $p = 0.15$ )<sup>3)</sup>。

肺移植前 HLA 抗体陽性症例におけるメタ解析で、術前 HLA 抗体スクリーニングと導入免疫抑制療法により、肺移植後 dnDSA の発生を低下させることが示された<sup>5)</sup>。移植前抗体陽性症例に対する脱感作療法は考慮されるべきであるが、治療対象、至適タイミング、および至適レジメンなど検討課題は多く、今後さらにエビデンスレベルの高い知見が望まれる。

### [小腸]

小腸移植における脱感作療法に関する比較検討解析や患者の評価に関する具体的な手法を記載した論文は少なく、その必要性もコンセンサスは得られておらず、いまだ確立したプロトコールもない<sup>1,2)</sup>。脱感作療法の種類としては、PE および大量 IVIG、リツキシマブ、MMF、ボルテゾミブなどが用いられた報告がある<sup>1,3-6)</sup>。

既存抗体陽性例では移植後の拒絶発生率が高く、グラフトロスの原因となることから<sup>7)</sup>、術前患者評価として HLA 抗体のスクリーニングを行うことが推奨され、間隔としては 1-3 ヶ月を推

奨している<sup>1)</sup>。BTS ガイドラインでも、移植前の定期的なスクリーニングを推奨しており、その方法として、間隔を空けて少なくとも2回以上行うことを推奨している。感作されうるイベント(皮膚移植や妊娠・感染症など)の後の測定も推奨されている。術後も、グラフト拒絶が疑われた際の測定が推奨されている<sup>8)</sup>。

## 文献

### [腎]

- 1) Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013 ; 95 : 19-47. (Ⅲ)
- 2) Okada D, Okumi M, Kakuta Y, et al. Outcome of the risk-stratified desensitization protocol in donor-specific antibody-positive living kidney transplant recipients : a retrospective study. *Transpl Int*. 2018 ; 31 : 1008-17. (Ⅲ)
- 3) Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 1969 ; 280 : 735-9. (Ⅲ)
- 4) Patel AM, Pancoska C, Mulgaonkar S, Weng FL. Renal transplantation in patients with pre-transplant donor-specific antibodies and negative flow cytometry crossmatches. *Am J Transplant*. 2007 ; 7 : 2371-7. (Ⅲ)
- 5) Adebisi OO, Gralla J, Klem P, et al. Clinical Significance of Pretransplant Donor-Specific Antibodies in the Setting of Negative Cell-Based Flow Cytometry Crossmatching in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2016 ; 16 : 3458-67. (Ⅳ)

### [肝]

- 1) Hogen R, DiNorcia J, Dhanireddy K. Antibody-mediated rejection : what is the clinical relevance? *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 ; 22 : 97-104. (Ⅳ)

### [膵]

- 1) Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013 ; 95 : 19-47. (Ⅰ)
- 2) Mattiazi AD, Centeno A, Amador A, et al. Highly Sensitized Patients : Miami Transplant Institute Experience. *Clin Transpl*. 2014 : 171-8. (Ⅳ)
- 3) Heilman RL, Chakkera H, Mazur M, et al. Outcomes of simultaneous kidney-pancreas transplantation with positive cross-match. *Transplant Proc*. 2009 ; 41 : 303-6. (Ⅳ)

### [心]

- 1) Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010 ; 29 : 914-56. (Ⅰ)
- 2) Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation : emerging knowledge in diagnosis and management : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 ; 131 : 1608-39. (Ⅰ)
- 3) Betkowski AS, Graff R, Chen JJ, Hauptman PJ. Panel-reactive antibody screening practices prior to heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2002 ; 21 : 644-50. (Ⅳ)
- 4) Kobashigawa J, Mehra M, West L, et al. Report from a consensus conference on the sensitized patient awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2009 ; 28 : 213-25. (Ⅰ)
- 5) Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2004 ; 4 : 1033-41. (Ⅰ)
- 6) Zangwill S, Ellis T, Stendahl G, et al. Practical application of the virtual crossmatch. *Pediatr Transplant*. 2007 ;

## B 既存抗体陽性への対応

11 : 650-4. (IV)

- 7) Sutherland SM, Chen G, Sequeira FA, et al. Complement-fixing donor-specific antibodies identified by a novel C1q assay are associated with allograft loss. *Pediatr Transplant.* 2012 ; 16 : 12-7. (IV)
- 8) Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2011 ; 30 : 252-69. ( I )

### [肺]

- 1) British Transplantation Society. The detection & characterisation of clinically relevant antibodies in allotransplantation. 2015. [https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/06\\_BTS\\_BSHI\\_Antibodies-1.pdf](https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/06_BTS_BSHI_Antibodies-1.pdf), (accessed 2018-06-07) ( I )
- 2) Tinckam KJ, Keshavjee S, Chaparro C, et al. Survival in sensitized lung transplant recipients with perioperative desensitization. *Am J Transplant.* 2015 ; 15 : 417-26. (IV)
- 3) Snyder LD, Gray AL, Reynolds JM, et al. Antibody desensitization therapy in highly sensitized lung transplant candidates. *Am J Transplant.* 2014 ; 14 : 849-56. (IV)
- 4) Levine DJ, Glanville AR, Aboyoum C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung : A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2016 ; 35 : 397-406. ( I )
- 5) Courtwright A, Diamond JM, Wood I, et al. Detection and clinical impact of human leukocyte antigen antibodies in lung transplantation : A systematic review and meta-analysis. *HLA.* 2018 ; 91 : 102-11. ( III )

### [小腸]

- 1) Cheng EY, DuBray BJ, Farmer DG. The impact of antibodies and virtual crossmatching on intestinal transplant outcomes. *Curr Opin Organ Transplant.* 2017 ; 22 : 149-54. ( I )
- 2) Kaneku H, Wozniak LJ. Donor-specific human leukocyte antigen antibodies in intestinal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014 ; 19 : 261-6. ( I )
- 3) Zhang Q, Hu X, Xia A, et al. Plasma exchange in small intestinal transplantation between ABO-incompatible individuals : A case report. *Biomed Rep.* 2014 ; 2 : 39-40. (IV)
- 4) Gondolesi G, Blondeau B, Maurette R, et al. Pretransplant immunomodulation of highly sensitized small bowel transplant candidates with intravenous immune globulin. *Transplantation.* 2006 ; 81 : 1743-6. (IV)
- 5) Parekh R, Kazimi M, Skorupski S, et al. Intestine Transplantation Across a Positive Crossmatch With Preformed Donor-Specific Antibodies. *Transplant Proc.* 2016 ; 48 : 489-91. (IV)
- 6) Garcia-Roca R, Tzvetanov IG, Jeon H, et al. Successful living donor intestinal transplantation in cross-match positive recipients : Initial experience. *World J Gastrointest Surg.* 2016 ; 8 : 101-5. (IV)
- 7) Abu-Elmagd KM, Wu G, Costa G, et al. Preformed and de novo donor specific antibodies in visceral transplantation : long-term outcome with special reference to the liver. *Am J Transplant.* 2012 ; 12 : 3047-60. ( III )
- 8) British Transplantation Society. The detection & characterisation of clinically relevant antibodies in allotransplantation. 2015. [https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/06\\_BTS\\_BSHI\\_Antibodies-1.pdf](https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/06_BTS_BSHI_Antibodies-1.pdf), (accessed 2018-06-07) ( I )

## C non-DSA, non-HLA 抗体陽性への対応

CQ  
4-6

### non-DSA や non-HLA 抗体陽性に脱感作療法は必要か

#### ステートメント

- ◆ **【臓器共通】 Non-DSA や non-HLA 抗体陽性に対する脱感作療法の必要性に一定の見解はなく、現時点では推奨されない。** ..... **推奨グレードC2**  
ただし CREG による AMR 発生は考慮する必要がある。
- ▶ **【腎】 Non-DSA や non-HLA 抗体陽性に対する術前脱感作療法の必要性に関して一定の見解はない。** ..... **推奨グレードC2**
- ▶ **【肝】 Non-DSA 抗体陽性や non-HLA 抗体陽性症例に対する脱感作療法は推奨されない。** ..... **推奨グレードC2**
- ▶ **【脾】 Non-DSA や non-HLA 抗体に対する脱感作療法の必要性は明らかにされていない。** ..... **推奨グレードC2**
- ▶ **【心】 Non-DSA や non-HLA 抗体によって AMR は発生の可能性があるが、現時点では有効な脱感作療法は確立していない。** ..... **推奨グレードC2**
- ▶ **【肺】 Non-DSA や non-HLA 抗体陽性症例に対する移植前脱感作療法は推奨されない。** ..... **推奨グレードC2**
- ▶ **【小腸】 Non-DSA や non-HLA 抗体陽性症例に対しての術前脱感作療法は推奨されない。** ..... **推奨グレードC2**

## C non-DSA, non-HLA 抗体陽性への対応

### 解説

#### [腎]

Non-HLA 抗体としては AECA (antiendothelial cell antibody), MICA, ビメンチン, アンギオテンシン II 型受容体(AT1R)抗体などが知られている。

基本的には術前に non-DSA のみが存在する場合には脱感作療法は不要とされているが, 異なる HLA 抗原がエピトープを共有する CREG などの場合は AMR が発生する可能性が指摘されている<sup>1)</sup>。また, SPI の前段階であるスクリーニング検査が陽性の場合には移植後に AMR が発生する可能性が指摘されており, non-DSA であっても何らかの関連がある可能性は否定できない<sup>2,3)</sup>。

Non-HLA 抗体陽性例が AMR を起こす報告は散見されるが, 十分なエビデンスがあるとは言えず, 臨床的意義は現在のところ不明である。脱感作療法の必要性に関しても一定の見解はない<sup>4-6)</sup>。

#### [肝]

術前の non-HLA 抗体陽性のみの症例では移植後の成績や移植肝線維化の進行に影響を与えなかった。一方, non-HLA 抗体陽性でかつ DSA 陽性患者では移植成績が低下する<sup>1)</sup>。免疫抑制薬減量中の小児生体肝移植患者において, non-HLA 抗体である AT1R 抗体の発現が高い患者で有意に肝線維化を認めており, non-HLA 抗体のグラフトに対する影響が指摘されている<sup>2)</sup>。

肝移植において, non-DSA や non-HLA 抗体陽性が移植成績に与える影響は十分にはわかっておらず, 脱感作療法は推奨されない。

#### [脾]

移植前の non-DSA や non-HLA 抗体が移植臓器に与える影響はいまだ明確には示されていない<sup>1)</sup>。腎移植では移植前の non-HLA 抗体陽性症例において移植腎生着が不良であったとするコホート研究結果が報告されている<sup>2)</sup>が, これまでに脾移植における同様な研究はなされておらず, 脱感作療法の必要性はいまだ不明である。

また, 本邦では脾移植は脳死下臓器提供が多くを占め, ドナー不足から待機期間が長いため, 移植前に脱感作療法を計画的に行うのは困難である。

#### [心]

non-DSA や non-HLA 抗体によっても AMR は発生する。これらの抗体は, 血管内皮に結合し, 補体による融解とは異なるアポトーシスを引き起こす。代表的なものとして, 抗血管内皮細胞抗体があり, 心臓移植後に AMR, 移植心冠動脈病変, および生着率の低下を引き起こす<sup>1-4)</sup>。広く利用可能な non-DSA ならびに non-HLA 抗体測定法がないのが現状であり, 現時点で non-DSA や non-HLA 抗体陽性に対する有効な脱感作療法は確立されていない<sup>5)</sup>。

## [肺]

既存抗体のうち、non-DSAの有無は肺移植後の急性細胞性拒絶反応(acute cellular rejection : ACR), リンパ球性細気管支炎(lymphocytic bronchiolitis : LB), CLAD, 死亡率または再移植率のいずれにも影響しない<sup>1,2)</sup>。しかし non-DSA 陽性例では、移植後に DSA が有意に生じるとの報告もあり、移植後の DSA が消失しない場合は、CLAD free survival や移植肺生着率が有意に低いため<sup>2)</sup>、術後の定期的なモニタリングは必須である。

移植前 non-HLA 抗体(lung-associated self-antigen や MICA に対する抗体)が陽性の症例では、移植後に移植肺機能不全(primary graft dysfunction : PGD), DSA, BOS を発症するリスクが報告されているが<sup>3-5)</sup>、十分なエビデンスがあるとは言えず、移植前脱感作療法は推奨されない。

## [小腸]

小腸移植あるいは多臓器移植の non-HLA 抗体陽性例について検討された報告においては、non-HLA 抗体が移植後の拒絶反応の発生率を有意に高め、かつその割合として AMR が多かったとしており、抗体関連拒絶のリスク因子と論じられている<sup>1)</sup>。しかし、小腸移植における non-DSA や non-HLA 抗体に関するまとまった報告は少なく、十分なエビデンスがあるとは言えない。脱感作療法の効果をみている報告もないため、non-DSA および non-HLA 抗体陽性例に対する移植前脱感作療法の必要性について、現時点では明確な推奨はできない。

## 文献

## [腎]

- 1) Nainani N, Singh N, Shanahan T, et al. Cross Reactive Epitope Group antibodies in sensitized kidneys transplant recipients was associated with early acute Antibody Mediated Rejection. *Transpl Immunol.* 2009 ; 20 : 113-7. (IV)
- 2) Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013 ; 95 : 19-47. (I)
- 3) Filippone EJ, Farber JL. Humoral Immune Response and Allograft Function in Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2015 ; 66 : 337-47. (I)
- 4) Zhang Q, Reed EF. The importance of non-HLA antibodies in transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2016 ; 12 : 484-95. (I)
- 5) Michielsen LA, van Zuilen AD, Krebber MM, et al. Clinical value of non-HLA antibodies in kidney transplantation : Still an enigma? *Transplant Rev (Orlando).* 2016 ; 30 : 195-202. (I)
- 6) Zou Y, Stastny P, Süsal C, et al. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *N Engl J Med.* 2007 ; 357 : 1293-300. (IV)

## [肝]

- 1) O'Leary JG, Demetris AJ, Philippe A, et al. Non-HLA Antibodies Impact on C4d Staining, Stellate Cell Activation and Fibrosis in Liver Allografts. *Transplantation.* 2017 ; 101 : 2399-409. (IV)
- 2) Ohe H, Uchida Y, Yoshizawa A, et al. Association of anti-human leukocyte antigen and anti-angiotensin II type 1 receptor antibodies with liver allograft fibrosis after immunosuppression withdrawal. *Transplantation.* 2014 ; 98 :

## C non-DSA, non-HLA 抗体陽性への対応

1105-11. (IV)

### [脾]

- 1) Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013 ; 95 : 19-47. ( I )
- 2) Opelz G ; Collaborative Transplant Study. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet*. 2005 ; 365 : 1570-6. (IV)

### [心]

- 1) Nath DS, Ilias Basha H, Tiriveedhi V, et al. Characterization of immune responses to cardiac self-antigens myosin and vimentin in human cardiac allograft recipients with antibody-mediated rejection and cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2010 ; 29 : 1277-85. (IV)
- 2) Fredrich R, Toyoda M, Czer LS, et al. The clinical significance of antibodies to human vascular endothelial cells after cardiac transplantation. *Transplantation*. 1999 ; 67 : 385-91. (IV)
- 3) Faulk WP, Rose M, Meroni PL, et al. Antibodies to endothelial cells identify myocardial damage and predict development of coronary artery disease in patients with transplanted hearts. *Hum Immunol*. 1999 ; 60 : 826-32. (IV)
- 4) Dragun D, Catar R, Philippe A. Non-HLA antibodies in solid organ transplantation : recent concepts and clinical relevance. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013 ; 18 : 430-5. ( I )
- 5) Gates KV, Pereira NL, Griffiths LG. Cardiac Non-Human Leukocyte Antigen Identification : Techniques and Troubles. *Front Immunol*. 2017 ; 8 : 1332. (IV)

### [肺]

- 1) Bosanquet JP, Witt CA, Bemiss BC, et al. The impact of pre-transplant allosensitization on outcomes after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 ; 34 : 1415-22. (IV)
- 2) Verleden SE, Vanaudenaerde BM, Emonds MP, et al. Donor-specific and -nonspecific HLA antibodies and outcome post lung transplantation. *Eur Respir J*. 2017 ; 50. pii : 1701248. (IV)
- 3) Tiriveedhi V, Gautam B, Sarma NJ, et al. Pre-transplant antibodies to  $\alpha$ 1 tubulin and collagen-V in lung transplantation : clinical correlations. *J Heart Lung Transplant*. 2013 ; 32 : 807-14. (IV)
- 4) Luo L, Li Z, Wu W, et al. Role of MICA antibodies in solid organ transplantation. *Clin Transplant*. 2014 ; 28 : 152-60. (IV)
- 5) Paantjens AW, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, et al. The Induction of IgM and IgG Antibodies against HLA or MICA after Lung Transplantation. *Pulm Med*. 2011 ; 2011 : 432169. (IV)

### [小腸]

- 1) Gerlach UA, Lachmann N, Ranucci G, et al. Non-HLA Antibodies May Accelerate Immune Responses After Intestinal and Multivisceral Transplantation. *Transplantation*. 2017 ; 101 : 141-9. (IV)

# 第 5 章



## 抗体関連型拒絶反応 (AMR)

## A 基準・定義

CQ  
5-1

### 抗体関連型拒絶反応は 予後に影響するか

#### ステートメント

- ◆ **【臓器共通】** AMR は移植臓器の短期および長期予後に悪影響を与える。 ..... 推奨グレード**A**
- ▶ **【腎】** AMR は移植腎の短期および長期予後に影響を与える。 ..... 推奨グレード**A**
- ▶ **【肝】** AMR は予後に悪影響を与える。 ..... 推奨グレード**B**
- ▶ **【脾】** AMR は長期的生着率を低下させる。 ..... 推奨グレード**A**
- ▶ **【心】** AMR の発生は予後不良であるが発生時期や合併症の有無によってリスクが異なる。 ..... 推奨グレード**A**
- ▶ **【肺】** AMR は予後に悪影響を与える。 ..... 推奨グレード**B**
- ▶ **【小腸】** 小腸移植における AMR の明確な診断基準は定まっていないため、AMR によって予後に影響するかは明らかではないが、AMR を推測する DSA 陽性などの場合に予後が悪化するため、予後に影響すると考える。 ..... 推奨グレード**C1**

## 解説

## [腎]

脱感作療法を含む免疫抑制療法下においても、AMRは腎移植レシピエントの約1-10%に認められる<sup>1)</sup>。AMRは病理組織的診断およびDSAの有無によって診断され、病理学的所見の違いによってacute AMR (aAMR)とchronic AMR (cAMR)に分類される<sup>2-4)</sup>。AMRは移植腎機能廃絶の主因であり<sup>4,5)</sup>、aAMRおよびcAMRとして、移植腎の短期および長期予後に影響を与える<sup>3,6,7)</sup>。

## [肝]

血液型不適合肝移植において、術前脱感作療法を施さなければ抗ドナー血液型抗体によりAMRが発生する可能性があり、AMRが発生した症例の予後は不良である<sup>1)</sup>。一方、肝移植ではDSAによるAMRは起こりにくいとされているが、DSAが肝移植後予後に与える影響について多くの議論がなされている。その一因には肝移植におけるAMRの明確な診断基準が確立されておらず、たとえAMRが発生していた可能性があってもAMRと診断に至らなかった症例が存在していた可能性がある<sup>2)</sup>。

グラフト肝の*de novo*自己免疫性肝炎の病理組織像はAMRの組織像と非常に類似しており、形質細胞浸潤性肝炎を有する患者ではDSAが有意に存在するため、その関連性も報告されている<sup>3)</sup>。いずれにせよ、臨床上の一連の検査、病理組織所見、C4d染色陽性およびDSAの存在のすべての組み合わせがAMR診断には不可欠であり、特にDSA検査はAMRの診断上、重要となる<sup>2,4,5)</sup>。

Banff Working Groupより提唱されたAMRの診断基準では、肝移植後早期にpreformed DSAあるいはdnDSAにより発生するaAMRと移植後の長期経過観察症例に発生するcAMRに大別された<sup>6)</sup>。aAMR症例とそのグラフト予後に関する文献では、ひとたび発生すればその予後は悪いと報告されているものが多い<sup>7-9)</sup>。術後早期(移植後90日以内)にグラフト肝不全に陥った症例に対する後方視的検討にて、preformed DSA陽性症例の10%にaAMRが関与し、早期のグラフト機能不全に直結する可能性が高いと報告されている<sup>10)</sup>。しかし、近年の報告では、DSA検出方法の進歩、aAMRの早期診断、血液型不適合肝移植に準じた治療法の導入にてaAMR症例の成績は改善傾向にある<sup>11)</sup>。

肝移植後長期経過観察症例において、dnDSA陽性と関連した病理組織学上の肝組織異常所見として診断されるcAMR症例では、肝線維化との関連を示唆する報告があるが、良好なグラフト肝機能が維持されており、cAMR症例とそのグラフト予後に与える影響には不明な部分が多い<sup>12-14)</sup>。しかし、近年の報告では、cAMRは進行性で非典型的な線維化によって特徴づけられ<sup>6,15)</sup>、また、移植後1年目にLuminex法でDSAが陽性となり、MFIが高値の症例でかつ、cAMRの所見がみられる症例では10年生存率が有意に低下している<sup>16)</sup>。

## A 基準・定義

### [腎]

腎移植における AMR は、①腎グラフト障害、② DSA、③腎グラフトの病理組織所見に基づいて定義され<sup>1)</sup>、これを満たす AMR 患者では腎グラフトの長期的生着率が低下する<sup>2)</sup>。de Kort ら<sup>3)</sup>は組織学的に上記基準を満たした腎移植後の AMR 患者の腎グラフト生着率は 34.6%であったと報告している。Niederhaus ら<sup>4)</sup>も AMR 後の腎グラフト 2 年生着率は約 50%であったと報告している。

また、腎移植後に dnDSA は 14.7-21.3%で生じ、dnDSA 陽性患者における腎グラフトの長期生着率は 53.9-75.0%である<sup>5-8)</sup>。DSA 陰性患者と比較して陽性患者では腎グラフト生着率は有意に低値であり、AMR はグラフト予後に確実に影響すると考えられる。

### [心]

AMR は T cell-mediated rejection (TCR) より少なく、血行動態の不安定になった患者の約 10%に発生するが<sup>1)</sup>、血行動態が破綻して予後が悪いことが特徴として報告されている<sup>2)</sup>。移植前に感作されていた患者が最も AMR のリスクが高い。aAMR の原因は、ドナー心の血管内皮の抗原に対する抗体を産生する B リンパ球が原因として優位であるが、同種抗原反応性の T リンパ球も抗体反応の産生を助長する<sup>3)</sup>。この抗体関連型細胞傷害が血管内皮を傷害し、微小血管の凝固、心筋虚血、さらには移植心機能障害を引き起こす。特に既存の抗ドナー抗体を持っている場合に起こる超急性拒絶反応は極めて予後が悪いため、現時点の日本ではドナーが出現した際に、必ず T リンパ球の細胞傷害性クロスマッチを施行し、陽性のドナーからの心臓移植を行っていない。

AMR が起きた場合には非常に早期に移植心不全に陥り、強心剤、昇圧剤や、機械的循環補助を必要とする場合も少なくなく、極めて予後が悪い<sup>4)</sup>。AMR は一般に移植心の予後不良を意味するが<sup>1)</sup>、AMR のスペクトラムは、移植心機能障害を伴わない AMR から循環の破綻を来すような AMR まで幅広く存在することがわかってきており、発生時期や合併症の有無によってリスクが異なる<sup>5,6)</sup>。心臓の再移植は、初回移植よりも成績が悪く、6ヵ月以内の拒絶反応に対して行われた再移植は特に成績が悪い<sup>7,8)</sup>。

病理組織学的に AMR の所見があっても、移植心機能障害を来していない場合があるが (subclinical AMR/asymptomatic AMR)、その場合でも遠隔期に移植心冠動脈硬化や心血管障害での死亡に至るリスクが高くなることが報告されている<sup>1,5,6)</sup>。また、AMR の病理組織学的な重症度分類の程度によってリスクの程度が変わるだけでなく<sup>9,10)</sup>、AMR は発生時期の違いによってもリスクが異なり、たとえば 1 年以内に発生する aAMR よりも 1 年以後に発生する cAMR の方がリスクが高い<sup>11)</sup>。

DSA に関しては、病理組織学的な AMR に加えて DSA が存在する場合には移植心機能障害のリスクが高くなる<sup>12)</sup>。また AMR と関連なく DSA の存在は冠動脈病変、および移植心機能障害のリスクを上げる<sup>13)</sup>。一方、DSA が認められるのが一過性にとどまる場合にはリスクはそこまで高くない<sup>14)</sup>。C1q 結合能がない場合には、液性拒絶は発生せず、予後にも影響しないという報

告もある<sup>15,16)</sup>。

#### [肺]

以前は施設によって AMR の定義が異なっていたため、AMR の予後に与える影響についての議論自体が困難な状況であった。肺移植においては、2016 年に初めて ISHLT より AMR に関するステートメントが発表され、その定義が明示された<sup>1)</sup>。このステートメントにより、AMR はまずグラフト機能の低下の有無により clinical と subclinical に大別され、さらに他の原因の除外、組織所見、C4d の沈着、DSA の有無によって definite, probable, possible という診断の信頼性が3段階に分類された。AMR に関する臨床研究は、一般的にグラフト機能低下がある症例を対象とした検討がなされてきたため、subclinical AMR が予後に与える影響を明確に示す文献は存在せず、その影響は不明である。Clinical AMR に関しては、definite, probable, possible を包括的に含む clinical AMR と予後との関係を示す報告はいまだなされていない。一方、clinical definite または probable AMR と予後の相関関係を示した研究として、検索した限り以下の3つの文献が該当した。2016 年の ISHLT のステートメントでも重要視され引用された Washington 大学からの報告では、484 例の脳死肺移植中 21 例に C4d の沈着を伴う AMR を認めた<sup>2)</sup>。21 例中 6 例(29%)は AMR により在院死し、退院しえた 15 例のうち、元々 BOS 所見を呈していた 1 例を除く 14 例中 13 例が CLAD を発症した。21 例中 15 例(71%)が観察期間中に死亡し、うち 10 例は AMR 発生から 1 年以内の死亡であった。この報告により、AMR の短期予後が不良であること、また AMR 自体による死亡を回避しえたとしても高率に CLAD を発症することが示された。後に同じグループより、C4d 沈着を必須条件とせず診断した definite または probable AMR 73 例の成績が報告され、先の報告と同様の結果であった<sup>3)</sup>。注目すべきは、C4d 沈着例と非沈着例の間で成績に差がなかった点であり、C4d 沈着を欠いた clinical probable AMR であってもその予後が不良であることが示された。フランスからの報告では、肺移植 206 例中 AMR を 22 例に認め、うち C4d の沈着を認めた症例は 3 例であった<sup>4)</sup>。このうち長期成績の評価が可能であった症例にて解析を行うと、AMR を認めた症例では、認めなかった例と比してグラフト生存率および CLAD 回避率が有意に不良であり、Washington 大学の報告を再現する結果となった。

#### [小腸]

AMR が予後に影響する報告は、症例報告レベルでは多数みられる。しかしながら、AMR の診断基準が定まっていないため、AMR の結果であるかどうかは推定となっている。AMR を推定する報告としては以下のようなものがみられた。C4d 染色グレード>2 は予後不良(死亡、グラフト喪失)であった<sup>1)</sup>。PRA 陽性症例においては急性拒絶と関連があった<sup>2)</sup>。Preformed DSA や PRA > 15% は拒絶やグラフト喪失と関連する<sup>3)</sup>。臨床的拒絶と DSA には有意な関連を認めた。DSA 陽性と重症急性拒絶グレードに有意な関連を認め<sup>4)</sup>、DSA は拒絶反応と強く関連した<sup>5)</sup>。DSA が存在した 19 例のうち、生存に影響したのは発現時の症状の有無、C4d 強陽性、単独小腸移植では AMR 時の DSA で class II DQ の存在が関与していた。また、DSA > 2,000 以上が危険

因子の傾向にある<sup>6)</sup>。脳死小腸移植後の ACR に続く DSA の上昇 + C4d 陽性の AMR に対してボルトゾミブ投与によって効果があったとの報告がある<sup>7)</sup>。

### 文献

#### [腎]

- 1) Chehade H, Pascual M. The Challenge of Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2016 ; 100 : 264-5. (VI)
- 2) Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report : Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant*. 2018 ; 18 : 293-307. (I)
- 3) Montgomery RA, Loupy A, Segev DL. Antibody-mediated rejection : New approaches in prevention and management. *Am J Transplant*. 2018 ; 18 Suppl 3 : 3-17. (I)
- 4) Fehr T, Gaspert A. Antibody-mediated kidney allograft rejection : therapeutic options and their experimental rationale. *Transpl Int*. 2012 ; 25 : 623-32. (I)
- 5) Einecke G, Sis B, Reeve J, et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant*. 2009 ; 9 : 2520-31. (IV)
- 6) Orandi BJ, Chow EH, Hsu A, et al. Quantifying renal allograft loss following early antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2015 ; 15 : 489-98. (IV)
- 7) Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation*. 2010 ; 90 : 68-74. (IV)

#### [肝]

- 1) Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation : a Japanese multicenter study. *Am J Transplant*. 2014 ; 14 : 102-14. (IV)
- 2) Hogen R, DiNorcia J, Dhanireddy K. Antibody-mediated rejection : what is the clinical relevance? *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 ; 22 : 97-104. (IV)
- 3) Castillo-Rama M, Sebah M, Sasatomi E, et al. "Plasma cell hepatitis" in liver allografts : identification and characterization of an IgG4-rich cohort. *Am J Transplant*. 2013 ; 13 : 2966-77. (IV)
- 4) O'Leary JG, Demetris AJ, Friedman LS, et al. The role of donor-specific HLA alloantibodies in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2014 ; 14 : 779-87. (IV)
- 5) Hübscher SG. Antibody-mediated rejection in the liver allograft. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012 ; 17 : 280-6. (IV)
- 6) Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology : Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant*. 2016 ; 16 : 2816-35. (IV)
- 7) Watson R, Kozłowski T, Nিকেleit V, et al. Isolated donor specific alloantibody-mediated rejection after ABO compatible liver transplantation. *Am J Transplant*. 2006 ; 6 : 3022-9. (IV)
- 8) Kaneku H, O'Leary JG, Banuelos N, et al. De novo donor-specific HLA antibodies decrease patient and graft survival in liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013 ; 13 : 1541-8. (IV)
- 9) Levitsky J, Kaneku H, Jie C, et al. Donor-Specific HLA Antibodies in Living Versus Deceased Donor Liver Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2016 ; 16 : 2437-44. (IV)
- 10) O'Leary JG, Kaneku H, Demetris AJ, et al. Antibody-mediated rejection as a contributor to previously unexplained early liver allograft loss. *Liver Transpl*. 2014 ; 20 : 218-27. (IV)
- 11) Del Bello A, Danjoux M, Congy-Jolivet N, et al. Histological long-term outcomes from acute antibody-mediated

- rejection following ABO-compatible liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 ; 32 : 887-93. (IV)
- 12) Miyagawa-Hayashino A, Yoshizawa A, Uchida Y, et al. Progressive graft fibrosis and donor-specific human leukocyte antigen antibodies in pediatric late liver allografts. *Liver Transpl.* 2012 ; 18 : 1333-42. (IV)
  - 13) Yamada H, Kondou H, Kimura T, et al. Humoral immunity is involved in the development of pericentral fibrosis after pediatric live donor liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2012 ; 16 : 858-65. (IV)
  - 14) O'Leary JG, Cai J, Freeman R, et al. Proposed Diagnostic Criteria for Chronic Antibody-Mediated Rejection in Liver Allografts. *Am J Transplant.* 2016 ; 16 : 603-14. (IV)
  - 15) Musat AI, Agni RM, Wai PY, et al. The significance of donor-specific HLA antibodies in rejection and ductopenia development in ABO compatible liver transplantation. *Am J Transplant.* 2011 ; 11 : 500-10. (IV)
  - 16) O'Leary JG, Smith C, Cai J, et al. Chronic AMR in Liver Transplant : Validation of the 1-Year cAMR Score's Ability to Determine Long-term Outcome. *Transplantation.* 2017 ; 101 : 2062-70. (IV)

## [詳]

- 1) Drachenberg CB, Torrealba JR, Nankivell BJ, et al. Guidelines for the diagnosis of antibody-mediated rejection in pancreas allografts—updated Banff grading schema. *Am J Transplant.* 2011 ; 11 : 1792-802. ( I )
- 2) de Kort H, Roufosse C, Bajema IM, Drachenberg CB. Pancreas transplantation, antibodies and rejection : where do we stand? *Curr Opin Organ Transplant.* 2013 ; 18 : 337-44. ( I )
- 3) de Kort H, Munivenkatappa RB, Berger SP, et al. Pancreas allograft biopsies with positive c4d staining and anti-donor antibodies related to worse outcome for patients. *Am J Transplant.* 2010 ; 10 : 1660-7. (IV)
- 4) Niederhaus SV, Levenson GE, Lorentzen DF, et al. Acute cellular and antibody-mediated rejection of the pancreas allograft : incidence, risk factors and outcomes. *Am J Transplant.* 2013 ; 13 : 2945-55. (IV)
- 5) Cantarovich D, De Amicis S, Akl A, et al. Posttransplant donor-specific anti-HLA antibodies negatively impact pancreas transplantation outcome. *Am J Transplant.* 2011 ; 11 : 2737-46. (IV)
- 6) Malheiro J, Martins LS, Tafulo S, et al. Impact of de novo donor-specific anti-HLA antibodies on grafts outcomes in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transpl Int.* 2016 ; 29 : 173-83. (IV)
- 7) Mittal S, Page SL, Friend PJ, et al. De novo donor-specific HLA antibodies : biomarkers of pancreas transplant failure. *Am J Transplant.* 2014 ; 14 : 1664-71. (IV)
- 8) Pelletier RP, Rajab AA, Diez A, et al. Early immunosuppression treatment correlates with later de novo donor-specific antibody development after kidney and pancreas transplantation. *Clin Transplant.* 2015 ; 29 : 1119-27. (IV)

## [心]

- 1) Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, et al. Humoral rejection in cardiac transplantation : risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant.* 2003 ; 22 : 58-69. (IV)
- 2) Hammond EH, Yowell RL, Nunoda S, et al. Vascular (humoral) rejection in heart transplantation : pathologic observations and clinical implications. *J Heart Transplant.* 1989 ; 8 : 430-43. (IV)
- 3) Uber WE, Self SE, Van Bakel AB, Pereira NL. Acute antibody-mediated rejection following heart transplantation. *Am J Transplant.* 2007 ; 7 : 2064-74. (IV)
- 4) Kfoury AG, Renlund DG, Snow GL, et al. A clinical correlation study of severity of antibody-mediated rejection and cardiovascular mortality in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009 ; 28 : 51-7. (IV)
- 5) Kfoury AG, Miller DV, Snow GL, et al. Mixed cellular and antibody-mediated rejection in heart transplantation : In-depth pathologic and clinical observations. *J Heart Lung Transplant.* 2016 ; 35 : 335-41. (IV)
- 6) Ho EK, Vlad G, Vasilescu ER, et al. Pre- and posttransplantation allosensitization in heart allograft recipients : major impact of de novo alloantibody production on allograft survival. *Hum Immunol.* 2011 ; 72 : 5-10. (IV)
- 7) Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, et al. Heart retransplantation. *Am J Transplant.* 2007 ; 7 : 2075-81. ( I )
- 8) Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation

- Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010 ; 29 : 914-56. ( I )
- 9) Loupy A, Toquet C, Rouvier P, et al. Late Failing Heart Allografts : Pathology of Cardiac Allograft Vasculopathy and Association With Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant*. 2016 ; 16 : 111-20. ( I )
  - 10) Hammond MEH, Revelo MP, Miller DV, et al. ISHLT pathology antibody mediated rejection score correlates with increased risk of cardiovascular mortality : A retrospective validation analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2016 ; 35 : 320-5. ( I )
  - 11) Clerkin KJ, Restaino SW, Zorn E, et al. The effect of timing and graft dysfunction on survival and cardiac allograft vasculopathy in antibody-mediated rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2016 ; 35 : 1059-66. ( IV )
  - 12) Clerkin KJ, Farr MA, Restaino SW, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies with antibody-mediated rejection and long-term outcomes following heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017 ; 36 : 540-5. ( IV )
  - 13) Tran A, Fixler D, Huang R, et al. Donor-specific HLA alloantibodies : Impact on cardiac allograft vasculopathy, rejection, and survival after pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016 ; 35 : 87-91. ( IV )
  - 14) Irving CA, Carter V, Gennery AR, et al. Effect of persistent versus transient donor-specific HLA antibodies on graft outcomes in pediatric cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 ; 34 : 1310-7. ( IV )
  - 15) Sutherland SM, Chen G, Sequeira FA, et al. Complement-fixing donor-specific antibodies identified by a novel C1q assay are associated with allograft loss. *Pediatr Transplant*. 2012 ; 16 : 12-7. ( IV )
  - 16) Sato T, Seguchi O, Kanaumi Y, et al. Clinical Implication of Non-Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Heart Transplant Recipients-Risk Stratification by C1q-Binding Capacity. *Clinics in Surgery*. 2017 ; 2 : 1-7. ( IV )

### [肺]

- 1) Levine DJ, Glanville AR, Aboyoum C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung : A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016 ; 35 : 397-406. ( I )
- 2) Witt CA, Gaut JP, Yusen RD, et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013 ; 32 : 1034-40. ( IV )
- 3) Aguilar PR, Carpenter D, Ritter J, et al. The role of C4d deposition in the diagnosis of antibody-mediated rejection after lung transplantation. *Am J Transplant*. 2018 ; 18 : 936-44. ( IV )
- 4) Roux A, Bendib Le Lan I, Holifanjaniaina S, et al. Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation : Clinical Outcomes and Donor-Specific Antibody Characteristics. *Am J Transplant*. 2016 ; 16 : 1216-28. ( IV )

### [小腸]

- 1) Petit LM, Rabant M, Canioni D, et al. Impacts of donor-specific anti-HLA antibodies and antibody-mediated rejection on outcomes after intestinal transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2017 ; 21. ( IV )
- 2) Gonzalez-Pinto IM, Tzakis AG, Tsai HL, et al. Association between panel reactive antibodies and acute small bowel rejection : analysis of a series of 324 intestinal transplants. *Transplant Proc*. 2010 ; 42 : 4269-71. ( IV )
- 3) Berger M, Zeevi A, Farmer DG, Abu-Elmagd KM. Immunologic challenges in small bowel transplantation. *Am J Transplant*. 2012 ; 12 Suppl 4 : S2-8. ( I )
- 4) Tsai HL, Island ER, Chang JW, et al. Association between donor-specific antibodies and acute rejection and resolution in small bowel and multivisceral transplantation. *Transplantation*. 2011 ; 92 : 709-15. ( IV )
- 5) Cheng EY, DuBray BJ, Farmer DG. The impact of antibodies and virtual crossmatching on intestinal transplant outcomes. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 ; 22 : 149-54. ( I )
- 6) Petit LM, Rabant M, Canioni D, et al. Impacts of donor-specific anti-HLA antibodies and antibody-mediated rejection on outcomes after intestinal transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2017 ; 21. ( IV )
- 7) Fujiwara S, Wada M, Kudo H, et al. Effectiveness of Bortezomib in a Patient With Acute Rejection Associated With an Elevation of Donor-Specific HLA Antibodies After Small-Bowel Transplantation : Case Report. *Transplant Proc*. 2016 ; 48 : 525-7. ( V )

CQ  
5-2preformed DSA と  
*de novo* DSA の区別はあるのか

## ステートメント

- ◆ **【臓器共通】** 移植前からある DSA を preformed, 移植後新規産生される DSA を dnDSA と区別する。……………推奨グレード**A**
- ▶ **【腎】** 移植前からある DSA を preformed DSA, 移植後に新規に産生される DSA を dnDSA と区別している。……………推奨グレード**A**
- ▶ **【肝】** 肝移植前から存在している preformed DSA と, 肝移植後に新規に産生される dnDSA は区別される。……………推奨グレード**C1**
- ▶ **【脾】** Preformed DSA は妊娠, 以前の移植, 輸血により感作されたことによって移植前にすでに存在している抗体, dnDSA は移植後, 不十分な免疫抑制などにより, グラフトに対して新たに産生された抗体と定義される。……………推奨グレード**C1**
- ▶ **【心】** Preformed DSA と dnDSA には違いがある。……………推奨グレード**B**
- ▶ **【肺】** Preformed DSA と dnDSA には違いがある。……………推奨グレード**C1**
- ▶ **【小腸】** Preformed DSA と dnDSA がある。dnDSA が早期グラフト喪失のリスクとなる可能性がある。……………推奨グレード**C1**

## 解説

## 【腎】

腎移植前からレシピエントの血中に存在する DSA を preformed DSA, 移植後に新たに産生される DSA を dnDSA と区別している<sup>1,2)</sup>。いずれの DSA も AMR を来しうが, preformed DSA

## A 基準・定義

は腎移植後早期に AMR が発生し<sup>1)</sup>、class I、class IIにかかわらず移植腎機能廃絶の危険因子である<sup>3)</sup>。さらに、たとえ AMR を経験しない場合も preformed DSA の存在は移植腎予後の不良因子となる<sup>3)</sup>。このため、preformed DSA 陽性症例に対しては移植前に脱感作療法を行う必要がある。また、CREG 抗体も交差反応により AMR の危険因子となるため注意する<sup>4)</sup>。これに対して、dnDSA による AMR は preformed DSA による AMR よりも後期に発生し<sup>1,2)</sup>、aAMR および cAMR の原因となり、長期生着率を悪化させる<sup>5)</sup>。dnDSA のうち、特に class II DSA が AMR の危険因子となる<sup>5,6)</sup>。

### [肝]

肝移植においても移植前からレシピエントに存在する DSA を preformed DSA、移植後に新たに産生される DSA を dnDSA として区別している<sup>1-6)</sup>。前者では、妊娠や輸血および感染症などによって肝移植までに preformed DSA をもつ場合が多く、なかでも MFI 高値および Class II DSA において、拒絶反応やグラフトロスのハイリスクとなる<sup>4,5)</sup>。一方で、dnDSA は肝移植において 4-8% の頻度で認められ、CNI の低い血中濃度管理が dnDSA 出現リスクを増加させ<sup>7,8)</sup>、移植後 1 年での dnDSA の存在がグラフト生存や患者生存率の低下に関連したとする報告がある<sup>7,9,10)</sup>。Preformed DSA、dnDSA いずれの DSA においても、長期生着率の低下や患者生存率の低下が示唆され、その上限や基準の必要性が示唆されているもののいまだ確立されていない。また現時点で preformed DSA と dnDSA を直接比較した前向き臨床試験はない。

### [脾]

術前のクロスマッチ陽性例で、脾移植を行った場合に AMR の発生頻度は有意に増加する可能性が示唆されている。しかし、1 年後、5 年後の腎臓、脾臓のグラフト生着率に関してはクロスマッチ陰性例と比べ、陽性例で低い傾向があるものの有意差を認めていない<sup>1,2)</sup>。これは術前に脱感作療法を行っている症例も含まれており、脱感作療法が生着率改善に寄与していることも加味されている。

一方で脾移植後には、14.7-21.3% のレシピエントに dnDSA の産生が認められる<sup>3-6)</sup>。経過中に dnDSA を認めた症例では、dnDSA を認めてから短期でグラフトロスとなり、生着率は dnDSA のない症例と比較すると有意に悪いことが示されている<sup>5-9)</sup>。

以上から、脾移植における preformed DSA と dnDSA の臨床的意義は大いに異なる。

### [心]

開心術などに伴う輸血、補助人工心臓による免疫賦活化(補助人工心臓の種類により異なる)とされている)、原疾患(心筋炎など)、各種感染症などにより、移植までに preformed DSA をもつ場合が多い<sup>1,2)</sup>。Preformed DSA があると、移植心は再灌流後直ちに障害され、数時間から数日で機能を廃絶することが多く、極めて予後不良である。しかしながら IVIG や PE を含めた適切な対応をとればある程度予後を維持できるとする報告もある<sup>3)</sup>。DSA の検出法によっても結果は左右される<sup>4)</sup>。また DSA に限らず、PRA の陽性率により移植後の予後が左右される<sup>5)</sup>。そのた

め、現在の本邦ではドナー出現時にTリンパ球に対するダイレクトクロスマッチを必ず行い、preformed DSAのないドナーからの心臓移植を行っているため、2017年12月末時点の373例で超急性拒絶反応は発生していない。脱感作療法も重要であるが、さらに感作されないように輸血を最小限にし、赤血球輸血では放射線照射、白血球除去を行ってHLA抗原の暴露を減らすことが重要である<sup>6)</sup>。

Preformed DSAにおいてはHLA class IIのDSAを有している場合に冠動脈病変の進行が有意に早いことが報告されている<sup>5)</sup>。dnDSAは、移植後に感作されて発生し、遠隔期にも産生されるが、移植後1年以内に産生されたdnDSAは細胞性拒絶と関連しており、HLA class II抗原に対する抗体は、有意に死亡や移植心冠動脈病変に相関すると報告されている<sup>7)</sup>。dnDSAでC1q結合能がない場合には、液性拒絶は発生せず、予後にも影響しないという報告もある<sup>8)</sup>。

### 【肺】

肺移植においては、他臓器移植と異なり、preformed DSAとdnDSAを直接比較した前向き臨床試験および大規模後ろ向き臨床試験はない。これまで報告されたpreformed DSAの後ろ向き検討では、肺移植レシピエントのうちpreformed DSA陽性率は0%から45.6%と報告によりさまざまであるが、これら12文献をまとめたデータでは、5.7%と高くはない<sup>1-13)</sup>。一方で、dnDSA陽性率は12.2%から61.2%で、同じ12文献をまとめたデータでは、30.8%とpreformed DSAと比較して高い傾向にある<sup>1-13)</sup>。

DSAのHLAタイプ別での検討では、preformed DSAはHLA class Iが21-70%、HLA class IIが25-44%、Class I + IIが5-48%であり、4報告を合わせるとHLA class I 49%、HLA class II 31.7%、HLA class I + IIが19.3%であった<sup>14-17)</sup>。予後不良因子とされるDQ抗体は、preformed DSAのうちの16%との報告もある<sup>16)</sup>。一方、dnDSAは、HLA class Iが0-45%、HLA class IIが31-89%、HLA class I + IIが5-64%とさまざまであるが、9報告を合わせたデータではHLA class I 19%、HLA class II 60%、HLA class I + IIが21%と、preformed DSAと比較してHLA class IIが多い傾向にある<sup>2-6,9-12)</sup>。さらに、dnDSAのうちDQ抗体は54-92%であり、preformed DSAと比較して多くみられることが示された<sup>2-4,8-10)</sup>。これらの報告から、preformed DSAとdnDSAは、抗体のタイプに違いがあると考えられる。

ただし、これまでの報告には、年代や検査方法の違うものがあることを考慮する必要がある。また、移植前HLA抗体の存在がdnDSAの発生増加に関与するという報告もあり、preformed DSAがdnDSAと関連している可能性もある。今後さらなるエビデンスレベルの高い臨床試験が望まれる。

### 【小腸】

検討した文献のうちpreformed DSAとdnDSAの記述があるものは以下のものである。一部、dnDSAがグラフト喪失のリスクを上げるとの報告がある。preformed DSA、dnDSAともに有意にAMRと関連していた<sup>1)</sup>。DSA陽性は全移植症例中(15例)計9例であった。その内訳は成人3

例, 小児 2 例が preformed DSA 陽性であり, 小児 4 例は dnDSA 陽性であった<sup>2)</sup>。DSA が存在した 19 例のうち, ほとんどは dnDSA であった<sup>3)</sup>。preformed DSA は早期のグラフト不全のリスクが高かった。一方, dnDSA が検出された症例は, グラフト喪失のリスクが非常に高かった<sup>4)</sup>。

### 文 献

#### [腎]

- 1) Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, et al. Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus De Novo Donor-Specific Antibodies in Kidney Allograft Recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2017 ; 28 : 1912-23. (IV)
- 2) Haas M, Mirocha J, Reinsmoen NL, et al. Differences in pathologic features and graft outcomes in antibody-mediated rejection of renal allografts due to persistent/recurrent versus de novo donor-specific antibodies. *Kidney Int.* 2017 ; 91 : 729-37. (IV)
- 3) Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010 ; 21 : 1398-406. (IV)
- 4) Nainani N, Singh N, Shanahan T, et al. Cross Reactive Epitope Group antibodies in sensitized kidneys transplant recipients was associated with early acute Antibody Mediated Rejection. *Transpl Immunol.* 2009 ; 20 : 113-7. (IV)
- 5) Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Rates and determinants of progression to graft failure in kidney allograft recipients with de novo donor-specific antibody. *Am J Transplant.* 2015 ; 15 : 2921-30. (IV)
- 6) Devos JM, Gaber AO, Teeter LD, et al. Intermediate-term graft loss after renal transplantation is associated with both donor-specific antibody and acute rejection. *Transplantation.* 2014 ; 97 : 534-40. (IV)

#### [肝臓]

- 1) O'Leary JG, Kaneku H, Jennings LW, et al. Preformed class II donor-specific antibodies are associated with an increased risk of early rejection after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013 ; 19 : 973-80. (IV)
- 2) Yoshizawa A, Egawa H, Yurugi K, et al. Significance of semiquantitative assessment of preformed donor-specific antibody using luminex single bead assay in living related liver transplantation. *Clin Dev Immunol.* 2013 ; 2013 : 972705. (IV)
- 3) McCaughan JA, Robertson V, Falconer SJ, et al. Preformed donor-specific HLA antibodies are associated with increased risk of early mortality after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2016 ; 30 : 1538-44. (IV)
- 4) den Dulk AC, Shi X, Verhoeven CJ, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies are not associated with nonanastomotic biliary strictures but both are independent risk factors for graft loss after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2018 ; 32. (IV)
- 5) Kozłowski T, Weimer ET, Andreoni K, Schmitz J. C1q Test for Identification of Sensitized Liver Recipients at Risk of Early Acute Antibody-Mediated Rejection. *Ann Transplant.* 2017 ; 22 : 518-23. (IV)
- 6) Hong G, Yi NJ, Suh SW, et al. Preoperative selective desensitization of live donor liver transplant recipients considering the degree of T lymphocyte cross-match titer, model for end-stage liver disease score, and graft liver volume. *J Korean Med Sci.* 2014 ; 29 : 640-7. (IV)
- 7) Kaneku H, O'Leary JG, Banuelos N, et al. De novo donor-specific HLA antibodies decrease patient and graft survival in liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013 ; 13 : 1541-8. (IV)
- 8) Nakano R, Ohira M, Ishiyama K, et al. Acute Graft Rejection and Formation of De Novo Donor-Specific Antibodies Triggered by Low Cyclosporine Levels and Interferon Therapy for Recurrent Hepatitis C Infection After Liver Transplantation : A Case Report. *Transplant Proc.* 2017 ; 49 : 1634-8. (IV)
- 9) Kim PT, Demetris AJ, O'Leary JG. Prevention and treatment of liver allograft antibody-mediated rejection and the

role of the 'two-hit hypothesis'. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016 ; 21 : 209-18. (IV)

- 10) Fontana M, Moradpour D, Aubert V, et al. Prevalence of anti-HLA antibodies after liver transplantation. *Transpl Int*. 2010 ; 23 : 858-9. (IV)

[脾]

- 1) Heilman RL, Chakkeri H, Mazur M, et al. Outcomes of simultaneous kidney-pancreas transplantation with positive cross-match. *Transplant Proc*. 2009 ; 41 : 303-6. (IV)
- 2) Khwaja K, Wijkstrom M, Gruessner A, et al. Pancreas transplantation in crossmatch-positive recipients. *Clin Transplant*. 2003 ; 17 : 242-8. (IV)
- 3) Mittal S, Page SL, Friend PJ, et al. De novo donor-specific HLA antibodies : biomarkers of pancreas transplant failure. *Am J Transplant*. 2014 ; 14 : 1664-71. (IV)
- 4) Pelletier RP, Rajab AA, Diez A, et al. Early immunosuppression treatment correlates with later de novo donor-specific antibody development after kidney and pancreas transplantation. *Clin Transplant*. 2015 ; 29 : 1119-27. (IV)
- 5) Cantarovich D, De Amicis S, Akl A, et al. Posttransplant donor-specific anti-HLA antibodies negatively impact pancreas transplantation outcome. *Am J Transplant*. 2011 ; 11 : 2737-46. (IV)
- 6) Malheiro J, Martins LS, Tafulo S, et al. Impact of de novo donor-specific anti-HLA antibodies on grafts outcomes in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transpl Int*. 2016 ; 29 : 173-83. (IV)
- 7) Becker LE, Hallscheidt P, Schaefer SM, et al. A Single-center Experience on the Value of Pancreas Graft Biopsies and HLA Antibody Monitoring After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2015 ; 47 : 2504-12. (IV)
- 8) Loupy A, Haas M, Solez K, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report : Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am J Transplant*. 2017 ; 17 : 28-41. ( I )
- 9) Margreiter C, Pratschke J, Margreiter R. Immunological monitoring after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013 ; 18 : 71-5. ( I )

[心]

- 1) Smith JD, Danskin AJ, Rose ML, Yacoub MH. Specificity of lymphocytotoxic antibodies formed after cardiac transplantation and correlation with rejection episodes. *Transplantation*. 1992 ; 53 : 1358-62. (IV)
- 2) Fenoglio J, Ho E, Reed E, et al. Anti-HLA antibodies and heart allograft survival. *Transplant Proc*. 1989 ; 21 : 807-9. (IV)
- 3) Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011 ; 30 : 252-69. ( I )
- 4) Raess M, Fröhlich G, Roos M, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies detected by Luminex : predictive for short-term but not long-term survival after heart transplantation. *Transpl Int*. 2013 ; 26 : 1097-107. (IV)
- 5) Kransdorf EP, Kittleson MM, Patel JK, et al. Calculated panel-reactive antibody predicts outcomes on the heart transplant waiting list. *J Heart Lung Transplant*. 2017 ; 36 : 787-96. (IV)
- 6) Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation : emerging knowledge in diagnosis and management : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 ; 131 : 1608-39. ( I )
- 7) Topilsky Y, Gandhi MJ, Hasin T, et al. Donor-specific antibodies to class II antigens are associated with accelerated cardiac allograft vasculopathy : a three-dimensional volumetric intravascular ultrasound study. *Transplantation*. 2013 ; 95 : 389-96. (IV)
- 8) Sato T, Seguchi O, Kanaumi Y, et al. Clinical Implication of Non-Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Heart Transplant Recipients-Risk Stratification by C1q-Binding Capacity. *Clinics in Surgery*. 2017 ; 2 : 1703. (IV)

### [肺]

- 1) Snyder LD, Wang Z, Chen DF, et al. Implications for human leukocyte antigen antibodies after lung transplantation : a 10-year experience in 441 patients. *Chest*. 2013 ; 144 : 226-33. (IV)
- 2) Ius F, Sommer W, Tudorache I, et al. Early donor-specific antibodies in lung transplantation : risk factors and impact on survival. *J Heart Lung Transplant*. 2014 ; 33 : 1255-63. (IV)
- 3) Safavi S, Robinson DR, Soresi S, et al. De novo donor HLA-specific antibodies predict development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014 ; 33 : 1273-81. (IV)
- 4) Lobo LJ, Aris RM, Schmitz J, Neuringer IP. Donor-specific antibodies are associated with antibody-mediated rejection, acute cellular rejection, bronchiolitis obliterans syndrome, and cystic fibrosis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013 ; 32 : 70-7. (IV)
- 5) Morrell MR, Pilewski JM, Gries CJ, et al. De novo donor-specific HLA antibodies are associated with early and high-grade bronchiolitis obliterans syndrome and death after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014 ; 33 : 1288-94. (IV)
- 6) Bosanquet JP, Witt CA, Bemiss BC, et al. The impact of pre-transplant allosensitization on outcomes after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 ; 34 : 1415-22. (IV)
- 7) Kauke T, Kneidinger N, Martin B, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome due to donor-specific HLA-antibodies. *Tissue Antigens*. 2015 ; 86 : 178-85. (IV)
- 8) Tikkanen JM, Singer LG, Kim SJ, et al. De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated with Chronic Lung Allograft Dysfunction after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 ; 194 : 596-606. (IV)
- 9) Roux A, Bendib Le Lan I, Holifanjaniaina S, et al. Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation : Clinical Outcomes and Donor-Specific Antibody Characteristics. *Am J Transplant*. 2016 ; 16 : 1216-28. (IV)
- 10) Le Pavec J, Suberbielle C, Lamrani L, et al. De-novo donor-specific anti-HLA antibodies 30 days after lung transplantation are associated with a worse outcome. *J Heart Lung Transplant*. 2016 ; 35 : 1067-77. (IV)
- 11) Hachem RR, Yusen RD, Meyers BF, et al. Anti-human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody-directed therapy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010 ; 29 : 973-80. (IV)
- 12) Visentin J, Chartier A, Massara L, et al. Lung intragraft donor-specific antibodies as a risk factor for graft loss. *J Heart Lung Transplant*. 2016 ; 35 : 1418-26. (IV)
- 13) Courtwright A, Diamond JM, Wood I, et al. Detection and clinical impact of human leukocyte antigen antibodies in lung transplantation : A systematic review and meta-analysis. *HLA*. 2018 ; 91 : 102-11. (III)
- 14) Brugière O, Suberbielle C, Thabut G, et al. Lung transplantation in patients with pretransplantation donor-specific antibodies detected by Luminex assay. *Transplantation*. 2013 ; 95 : 761-5. (IV)
- 15) Zazueta OE, Preston SE, Moniodis A, et al. The Presence of Pretransplant HLA Antibodies Does Not Impact the Development of Chronic Lung Allograft Dysfunction or CLAD-Related Death. *Transplantation*. 2017 ; 101 : 2207-12. (IV)
- 16) Chin N, Paraskeva M, Paul E, et al. Comparative analysis of how immune sensitization is defined prior to lung transplantation. *Hum Immunol*. 2015 ; 76 : 711-6. (IV)
- 17) Smith JD, Ibrahim MW, Newell H, et al. Pre-transplant donor HLA-specific antibodies : characteristics causing detrimental effects on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014 ; 33 : 1074-82. (IV)

### [小腸]

- 1) Berger M, Zeevi A, Farmer DG, Abu-Elmagd KM. Immunologic challenges in small bowel transplantation. *Am J Transplant*. 2012 ; 12 Suppl 4 : S2-8. (I)
- 2) Tsai HL, Island ER, Chang JW, et al. Association between donor-specific antibodies and acute rejection and resolution in small bowel and multivisceral transplantation. *Transplantation*. 2011 ; 92 : 709-15. (IV)
- 3) Petit LM, Rabant M, Canioni D, et al. Impacts of donor-specific anti-HLA antibodies and antibody-mediated rejection on outcomes after intestinal transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2017 ; 21. (IV)

- 4) Cheng EY, Everly MJ, Kaneku H, et al. Prevalence and Clinical Impact of Donor-Specific Alloantibody Among Intestinal Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017 ; 101 : 873-82. (IV)



## de novo DSA 発生率は 移植後経過期間で異なるのか

### ステートメント

- ◆ **【臓器共通】 dnDSA の発生率は移植後経過期間で異なる。**  
..... **推奨グレードC1**  
このため定期的な抗体検出検査施行が推奨される。
- ▶ **【腎】 dnDSA の発生率は移植後経過期間で異なる。** ..... **推奨グレードC1**
- ▶ **【肝】 dnDSA 発生率は移植後経過期間で異なるため、定期的な dnDSA の検索が必要であるものの、推奨するエビデンスはなく明確なコンセンサスはない。**  
..... **推奨グレードC1**
- ▶ **【脾】 dnDSA 発生率は移植後経過期間で異なる。** ..... **推奨グレードC1**
- ▶ **【心】 dnDSA 発生率は移植後経過期間で異なる。** ..... **推奨グレードB**
- ▶ **【肺】 dnDSA 発生率は移植後経過期間で異なる。** ..... **推奨グレードB**
- ▶ **【小腸】 dnDSA は術後 3 年間にわたって新規に発生を認める。**  
..... **推奨グレードC1**

### 解説

#### 【腎】

dnDSA の発症率は報告によって大きく異なるが、腎移植後 1 年で約 2-10% 程度に dnDSA が発生し、移植後 4-5 年で 10-40% 程度まで達する<sup>1-5)</sup>。同様に平均出現時期は 3.8-68 ヶ月と報告によって大きく異なる<sup>1,5,6)</sup>。本邦の報告では dnDSA は腎移植後 5 年で 13% に認められ、平均発症時期は移植後 46.5 ヶ月であった<sup>7)</sup>。

発症する dnDSA は class II 抗体が優位であるという報告が多く認められる<sup>1,2,6)</sup>。本邦の報告でも dnDSA が発生した症例のうち、90%で class II dnDSA が単独出現あるいは class I dnDSA と併存という形で認められた<sup>7)</sup>。また、移植後1年以内に発生する dnDSA は一時的なものであることがあり<sup>3)</sup>、定期的な DSA の測定が望ましい。

#### [肝]

2013年の749症例の検討では、肝移植後1年での dnDSA 発生率は8.1%であったと報告されている<sup>1)</sup>。また、2015年の152症例の検討では、術後約3年の経過観察期間中に全体の14%にあたる21症例が dnDSA 陽性となっており、その3分の1の症例が術後6ヵ月以内の発現で、さらにそのほとんどは1ヵ月以内であった。残りの症例に関しては、その3分の1の症例が1年以内、残り3分の1の症例が1年以降に発生している<sup>2)</sup>。小児生体肝移植症例における検討では、58症例中21%にあたる12症例が術後1ヵ月以内に DSA が発生したと報告されている<sup>3)</sup>。しかし、これらの検討からは明確な回答は得られない。

#### [脾]

脾移植における dnDSA 発生率は移植後経過期間で異なる<sup>1-5)</sup>。その発生時期については、比較的早期に陽性となり、中央値で1.3-3.5年であり、dnDSA 陽性率は14.7-21.3%となる<sup>2-5)</sup>。移植後の経過期間別での比較については明らかではないが、脾腎同時移植が大半を占めることから、腎移植に準じれば dnDSA の5年累積発生率が20%であるうち、約半数の11%は術後1年以内に陽性となる<sup>6)</sup>。

#### [心]

dnDSA の発生を経時的に評価した論文は少ないが、5年で20%程度の DSA が出現するとされている<sup>1)</sup>。また DSA の出現は1年以内が比較的多い<sup>2-4)</sup>。

ドナーに対する既存抗体をもっているレシピエントでは、移植後数時間から数日で AMR が発生し、超急性拒絶反応と定義されている。早期の AMR は、dnDSA の発生または既存抗体の増加が原因で移植後1ヵ月以内に発生する。移植心機能障害や循環の破綻を来すことが多い<sup>5,6)</sup>。

移植後数ヵ月から数年以内に発生する晩期 AMR の報告は、AMR に対する関心の向上とともに増加している<sup>5,7-10)</sup>。移植後7年以上経過後に拒絶反応が発生した心臓移植患者の約50%に AMR の所見が認められる<sup>11)</sup>。AMR の24%は、細胞性拒絶と同時に発生する。細胞性拒絶の程度が強いほど AMR の合併率が高くなるが、一方で必ずしも AMR により細胞性拒絶が起きやすくなるわけではない<sup>1)</sup>。

移植後1年前後で区切って早期(early) AMR と晩期(late) AMR と分けると、移植心機能障害は早期の25%に認められるのに比較して、晩期は56%とリスクが高い。また移植心冠動脈病変の進行が急峻であることも指摘されている<sup>12,13)</sup>。晩期 AMR についてはメカニズムが異なるとの指摘があり、76%の細胞性拒絶を伴うことがある。なお、AMR の定義が改変され、AMR の検査が改良されたため、AMR のスペクトラムは移植心機能障害を伴わない非臨床的な AMR<sup>14)</sup> から循環

## A 基準・定義

の破綻を来すような AMR まで包括することがわかってきている。

dnDSA で C1q 結合能がない場合には、液性拒絶は発生せず、予後にも影響しないという報告もある<sup>15)</sup>。

### [肺]

dnDSA 検出時期については、移植された年代・移植患者の背景、使用する免疫抑制薬の種類、術前からの HLA 抗体の有無、術後の dnDSA 測定法や間隔(スクリーニング)、MFI などの異なる背景因子が存在するため、正確な発生率を結論づけるには、今後さらにエビデンスレベルの高い知見が望まれる<sup>1)</sup>。

これまでの high-volume center からの報告によると、2009 年から 2013 年 7 月まで行われた肺移植 333 例で、82 例(24.6%)に dnDSA が検出され、その時期の中央値は 3.9 ヶ月(1-40 ヶ月)であり、その大部分(78%)が移植後 1 年以内に検出されていた<sup>2)</sup>。また他の施設では、2008 年から 2011 年まで行われた肺移植 340 例で、161 例(47%)の症例で dnDSA が中央値 3 ヶ月(1-6 ヶ月)で検出されていた<sup>3)</sup>。このように検出時期にばらつきがみられるが、その大部分は術後半年から 1 年以内に検出されている。

BTS では、dnDSA モニタリングのため、術後定期的な間隔で測定(1, 3, 6, 9, 12 ヶ月、それ以降は年に 1 回)することが望ましいと勧めている<sup>4)</sup>。以上より、dnDSA 発生率は術後 3 ヶ月頃から 1 年以内までに最も高くなるため、その時期には定期的な dnDSA の検索を推奨する。

### [小腸]

dnDSA の記述には以下のような報告がみられる。特に 3 年間にわたって継時的に測定した報告により、中央値では術後 3 ヶ月で発生している。DSA が存在した 19 名のうち、ほとんどは dnDSA であった<sup>1)</sup>。95 人に対する 109 回の移植では、12 例で preformed DSA、24 例で dnDSA 陽性<sup>2)</sup>であった。79 例の単独小腸移植と多臓器移植の DSA の測定により、dnDSA は中央値 3 ヶ月(1-36 ヶ月)で発生している<sup>3)</sup>。

## 文 献

### [腎]

- 1) Konvalinka A, Tinckam K. Utility of HLA Antibody Testing in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2015 ; 26 : 1489-502. ( I )
- 2) Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Rates and determinants of progression to graft failure in kidney allograft recipients with de novo donor-specific antibody. *Am J Transplant.* 2015 ; 15 : 2921-30. ( IV )
- 3) Heilman RL, Nijim A, Desmarteau YM, et al. De novo donor-specific human leukocyte antigen antibodies early after kidney transplantation. *Transplantation.* 2014 ; 98 : 1310-5. ( IV )
- 4) Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, et al. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation.* 2013 ; 95 : 410-7. ( IV )
- 5) Fotheringham J, Angel C, Goodwin J, et al. Natural history of proteinuria in renal transplant recipients developing

*de novo* human leukocyte antigen antibodies. *Transplantation*. 2011 ; 91 : 991-6. (IV)

- 6) de Kort H, Willicombe M, Brookes P, et al. Microcirculation inflammation associates with outcome in renal transplant patients with *de novo* donor-specific antibodies. *Am J Transplant*. 2013 ; 13 : 485-92. (IV)
- 7) Ishida H, Furusawa M, Shimizu T, et al. Influence of preoperative anti-HLA antibodies on short-and long-term graft survival in recipients with or without rituximab treatment. *Transpl Int*. 2014 ; 27 : 371-82. (IV)

[肝]

- 1) Kaneku H, O'Leary JG, Banuelos N, et al. *De novo* donor-specific HLA antibodies decrease patient and graft survival in liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013 ; 13 : 1541-8. (IV)
- 2) Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M, et al. *De novo* donor-specific anti-HLA antibodies mediated rejection in liver-transplant patients. *Transpl Int*. 2015 ; 28 : 1371-82. (IV)
- 3) Kasahara M, Kiuchi T, Uryuhara K, et al. Role of HLA compatibility in pediatric living-related liver transplantation. *Transplantation*. 2002 ; 74 : 1175-80. (IV)

[膵]

- 1) Mujtaba MA, Fridell JA, Higgins N, et al. Early findings of prospective anti-HLA donor specific antibodies monitoring study in pancreas transplantation : Indiana University Health Experience. *Clin Transplant*. 2012 ; 26 : E492-9. (IV)
- 2) Mittal S, Page SL, Friend PJ, et al. *De novo* donor-specific HLA antibodies : biomarkers of pancreas transplant failure. *Am J Transplant*. 2014 ; 14 : 1664-71. (IV)
- 3) Cantarovich D, De Amicis S, Akl A, et al. Posttransplant donor-specific anti-HLA antibodies negatively impact pancreas transplantation outcome. *Am J Transplant*. 2011 ; 11 : 2737-46. (IV)
- 4) Malheiro J, Martins LS, Tafulo S, et al. Impact of *de novo* donor-specific anti-HLA antibodies on grafts outcomes in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transpl Int*. 2016 ; 29 : 173-83. (IV)
- 5) Pelletier RP, Rajab AA, Diez A, et al. Early immunosuppression treatment correlates with later *de novo* donor-specific antibody development after kidney and pancreas transplantation. *Clin Transplant*. 2015 ; 29 : 1119-27. (IV)
- 6) Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, et al. Incidence and impact of *de novo* donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation*. 2013 ; 95 : 410-7. (IV)

[心]

- 1) Kfoury AG, Miller DV, Snow GL, et al. Mixed cellular and antibody-mediated rejection in heart transplantation : In-depth pathologic and clinical observations. *J Heart Lung Transplant*. 2016 ; 35 : 335-41. (IV)
- 2) Chen CK, Manlhiot C, Conway J, et al. Development and Impact of *De Novo* Anti-HLA Antibodies in Pediatric Heart Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2015 ; 15 : 2215-22. (IV)
- 3) Ho EK, Vlad G, Vasilescu ER, et al. Pre-and posttransplantation allosensitization in heart allograft recipients : major impact of *de novo* alloantibody production on allograft survival. *Hum Immunol*. 2011 ; 72 : 5-10. (IV)
- 4) Smith JD, Banner NR, Hamour IM, et al. *De novo* donor HLA-specific antibodies after heart transplantation are an independent predictor of poor patient survival. *Am J Transplant*. 2011 ; 11 : 312-9. (IV)
- 5) Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, et al. Humoral rejection in cardiac transplantation : risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant*. 2003 ; 22 : 58-69. (IV)
- 6) Taylor DO, Yowell RL, Kfoury AG, et al. Allograft coronary artery disease : clinical correlations with circulating anti-HLA antibodies and the immunohistopathologic pattern of vascular rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2000 ; 19 : 518-21. (IV)
- 7) Kfoury AG, Hammond ME, Snow GL, et al. Early screening for antibody-mediated rejection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2007 ; 26 : 1264-9. (IV)
- 8) Crespo-Leiro MG, Veiga-Barreiro A, Doménech N, et al. Humoral heart rejection (severe allograft dysfunction

- with no signs of cellular rejection or ischemia) : incidence, management, and the value of C4d for diagnosis. *Am J Transplant.* 2005 ; 5 : 2560-4. (IV)
- 9) Hammond EH, Yowell RL, Nunoda S, et al. Vascular (humoral) rejection in heart transplantation : pathologic observations and clinical implications. *J Heart Transplant.* 1989 ; 8 : 430-43. (IV)
  - 10) Hathout E, Beeson WL, Kuhn M, et al. Cardiac allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients. *Transpl Int.* 2006 ; 19 : 184-9. (IV)
  - 11) Loupy A, Cazes A, Guillemain R, et al. Very late heart transplant rejection is associated with microvascular injury, complement deposition and progression to cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant.* 2011 ; 11 : 1478-87. (IV)
  - 12) Clerkin KJ, Restaino SW, Zorn E, et al. The effect of timing and graft dysfunction on survival and cardiac allograft vasculopathy in antibody-mediated rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2016 ; 35 : 1059-66. (IV)
  - 13) Coutance G, Ouldamar S, Rouvier P, et al. Late antibody-mediated rejection after heart transplantation : Mortality, graft function, and fulminant cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2015 ; 34 : 1050-7. (IV)
  - 14) Kfoury AG, Hammond ME, Snow GL, et al. Cardiovascular mortality among heart transplant recipients with asymptomatic antibody-mediated or stable mixed cellular and antibody-mediated rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2009 ; 28 : 781-4. (IV)
  - 15) Sato T, Seguchi O, Kanaumi Y, et al. Clinical Implication of Non-Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Heart Transplant Recipients -Risk Stratification by C1q-Binding Capacity. *Clinics in Surgery.* 2017 ; 2 : 1703. (IV)

### [肺]

- 1) Courtwright A, Diamond JM, Wood I, et al. Detection and clinical impact of human leukocyte antigen antibodies in lung transplantation : A systematic review and meta-analysis. *HLA.* 2018 ; 91 : 102-11. (III)
- 2) Islam AK, Sinha N, DeVos JM, et al. Early clearance vs persistence of de novo donor-specific antibodies following lung transplantation. *Clin Transplant.* 2017 ; 31. (IV)
- 3) Tikkanen JM, Singer LG, Kim SJ, et al. De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated with Chronic Lung Allograft Dysfunction after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 ; 194 : 596-606. (IV)
- 4) Howell WM, A Harmer, Briggs DC, editor. Guidelines for the detection and characterisation of clinically relevant antibodies in allotransplantation. Macclesfield : British Transplantation Society ; 2014. (I)

### [小腸]

- 1) Petit LM, Rabant M, Canioni D, et al. Impacts of donor-specific anti-HLA antibodies and antibody-mediated rejection on outcomes after intestinal transplantation in children. *Pediatr Transplant.* 2017 ; 21. (IV)
- 2) Cheng EY, Everly MJ, Kaneku H, et al. Prevalence and Clinical Impact of Donor-Specific Alloantibody Among Intestinal Transplant Recipients. *Transplantation.* 2017 ; 101 : 873-82. (IV)
- 3) Kubal C, Mangus R, Saxena R, et al. Prospective Monitoring of Donor-specific Anti-HLA Antibodies After Intestine/Multivisceral Transplantation : Significance of De Novo Antibodies. *Transplantation.* 2015 ; 99 : e49-56. (IV)

## B 診断法

CQ  
5-4

### 抗体関連型拒絶反応の診断に必要な検査項目は何か

#### ステートメント

- ◆ **【臓器共通】 DSA の証明と病理組織所見が必要である。** ..... **推奨グレードA**  
臨床症状も重要であり、特に生検が困難な臓器では特段に注意を要する。
- ▶ **【腎】 移植腎生検と DSA の検索が必要である。** ..... **推奨グレードA**
- ▶ **【肝】 C4d 染色陽性を含めた病理組織学的所見と DSA の証明が必要である。** ..... **推奨グレードB**
- ▶ **【脾】 Circulating DSA 陽性の検出、病理組織学的な微小血管障害の証明、腺房間毛細血管における C4d 染色陽性の証明が必要である。** ..... **推奨グレードA**
- ▶ **【心】 心不全症状や心機能障害・血行動態の異常、病理組織学的所見と DSA の証明が必要である。** ..... **推奨グレードB**
- ▶ **【肺】 労作時呼吸困難などの自覚症状の有無、呼吸機能検査、胸部画像検査、血液ガス分析、感染症スクリーニング検査、経気管支肺生検、HLA 抗体検査などが必要である。** ..... **推奨グレードC1**
- ▶ **【小腸】 AMR の明確な診断基準は定まっておらず、したがって必要な検査項目は確定していない。しかしながら、術後の定期的な DSA スクリーニングとプロトコール生検を行うことが望ましい。** ..... **推奨グレードC1**

## B 診断法

### 解説

#### [腎]

AMRの診断に関して Banff 会議で定期的に話し合われており、2017年の診断基準<sup>1)</sup>は移植腎生検によるAMRの所見、およびDSAの検出または傍尿細管毛細血管への補体C4dの沈着と定義された。腎移植後のフォローアップ中に腎機能の悪化を認めAMRが疑われたときには、DSAの検索と移植腎生検を行うべきである。

#### [肝]

AMRの診断基準に関しては、2016年にBanff Working Groupから報告され、aAMRおよびcAMRともに、C4d染色陽性を含めた病理組織学的所見に加えて、末梢血のDSAの証明が必要である<sup>1-3)</sup>。末梢血中のHLA抗体検査としてLuminex法が主に使用されている<sup>4-6)</sup>。C4d染色は局所散在のみでは診断能は低いが、びまん性に門脈域もしくは類洞の50%以上に染色陽性を認めれば、AMRの診断を強く支持する所見となり、迅速にDSAを探索し存在を証明する必要がある<sup>7,8)</sup>。

#### [膵]

膵移植におけるAMRの診断には、第10回Banff会議で提唱されその後専門的な議論を経て作成されたガイドラインが用いられており、血清学的小および免疫組織学的診断によって確定される<sup>1)</sup>。その診断内容は、①circulating DSA陽性、②病理組織学的な微小血管障害の証明、および③腺房間毛細血管におけるC4d染色陽性、からなり、これら3つすべてが存在する場合にAMRと確定診断され、3項目のうち2つを認める場合はAMR疑いと診断される<sup>1)</sup>。DSAを含むHLA抗体の検出には、Luminex法を代表とするSPIが推奨される。加えて、CDCやFCXMが推奨される<sup>2)</sup>。

膵グラフトの生検は18Gあるいは20Gの生検針で、超音波あるいはCTガイド下に実施する。生検検体から10あるいはそれ以上の連続切片を作成し、3つをhematoxylin and eosin染色、1つをtrichrome染色、1つをC4d免疫染色用とし、残る5つあるいはそれ以上は未染標本として、その後必要な免疫染色などを行うこととすることが推奨されている<sup>3)</sup>。

#### [心]

AMRは、抗体関連型細胞障害が血管内皮を傷害し、微小血管の凝固、心筋虚血、さらには移植心機能障害を引き起こすため、移植心不全に陥り、強心剤、昇圧剤や、機械的循環補助を必要とする場合も少なくない。aAMRの10-47%に循環不全を伴うと報告されている。したがって、心不全症状(息切れ、多呼吸、起座呼吸、発作性夜間呼吸困難、頸静脈怒張、浮腫および腹満；乳幼児では、哺乳力低下、不機嫌、体重増加不良)や血行動態に異常が認められる場合、またさまざまな画像検査で心機能障害を認めたり、血行動態に異常を認めたりする場合には、AMRを疑うことが重要である<sup>1-3)</sup>。

病理組織学的に AMR の所見があっても、移植心機能障害を来していない場合があるが、遠隔期に移植心冠動脈病変や心血管障害で死亡にいたることが知られている<sup>4-6)</sup>。

診断は、免疫病理学的な特性を基本とし、移植心障害を示すさまざまな臨床所見を参考にして行う。AMR の病理組織学的な根拠が伴う場合には、AMR と診断すべきである<sup>1-3)</sup>。

AMR を評価するためには (AMR を疑う場合には)、心筋生検の病理組織学的検査に加えて C4d、C3d、および CD68 などに対する免疫組織学的検査を行うべきである<sup>8)</sup>。また、AMR を評価するためには (AMR を疑う場合には)、ドナー HLA 抗体の有無、量、ならびに特異性の血清検査を行うべきである<sup>1-3)</sup>。

HLA 抗体が検出されないときに、non-HLA 抗体 (抗血管内皮細胞抗体、抗ビメンチン抗体、MICA 抗体および MICB 抗体) が検出された場合には、AMR を疑う<sup>9-11)</sup>。

C4d、C3d、および CD68 に対する免疫組織学的検査を移植後 90 日以内、または AMR が疑われたときには実施すべきである。DSA 検査 (フローサイトまたは細胞を用いた検出と量的評価) は、移植後 90 日以内、または AMR が疑われたときには実施すべきである。

細胞性拒絶の所見を認めなくても、臨床的に強く AMR を疑う場合には、AMR の組織学的根拠を心内膜心筋生検標本で調べるべきである。C4d および C3d に対する免疫組織学的検査を、少なくとも移植後 3、6、および 12 ヶ月目、ならびにその施設のプロトコール生検時に行うことが推奨される。

DSA 検査 (フローサイトまたは細胞を用いた検出と量的評価) を、少なくとも移植後 3、6、および 12 ヶ月目、ならびにその施設のプロトコール生検時に行うことが推奨される。

上記の免疫学的評価で陽性となった後は、陰性化するまで定期的に評価を行うことが推奨される。

#### [肺]

肺移植後の AMR は 2016 年に ISHLT のコンセンサスレポートにおいて、複数の因子の組み合わせにより診断・分類する方針が示された。すなわち、①移植肺の機能障害、② AMR 以外の移植肺の機能障害を来す病因の除外、③移植肺の組織傷害、④移植肺への補体 C4d の沈着、⑤ DSA の存在の 5 つである<sup>1)</sup>。そのうえで①の移植肺の機能障害があるものを clinical AMR、ないものを subclinical AMR に大別し、各々②-⑤の因子の有無により AMR であることの確からしさを definite、probable、possible の 3 段階に分類した<sup>1)</sup>。したがって、AMR の診断には①-⑤の因子を証明する検査が必要である。

「移植肺の機能障害」は、呼吸機能検査や胸部画像所見、酸素化、自覚症状 (労作時呼吸困難、易疲労感) の悪化により示唆される。自覚症状の乏しい場合もあり、機能障害の具体的な基準は明示されていない<sup>1)</sup>。

「AMR 以外の移植肺の機能障害を来す病因の除外」に関しては、虚血再灌流障害や細胞性免疫による拒絶反応、ウイルスや真菌、細菌感染などの可能性を検討する。これらが除外できれば

## B 診断法

AMRである確からしさが増すが、必須ではない。

「移植肺の組織傷害」および「移植肺への補体 C4d の沈着」に関しては、経気管支肺生検を行い、肺胞毛細血管の炎症所見や C4d の沈着の有無を検討する<sup>2)</sup>。しかし、AMRを認めた症例のなかでも C4d 沈着例と非沈着例の間で移植後成績に差はなく、C4d 沈着を欠いた clinical probable AMRであってもその予後が不良であることが示されている<sup>3)</sup>。

「DSA の存在」については、HLA 抗体検査を行う。Luminex 法による HLA 抗体検査が推奨されている<sup>4)</sup>。HLA 抗体検査の詳細は第 3 章を参照。肺移植後の AMR の原因となりうる抗体としては HLA 抗体のほかに、non-HLA 抗体がある。non-HLA 抗体による AMR はいまだ限られた知見しかなく、今後のエビデンスの蓄積が望まれる<sup>5,6)</sup>。

### [小腸]

小腸移植後の AMR については、病理組織学的にこれを定義することが困難であることから、明確な診断基準が確立しておらず、したがって必要な検査項目も定まっていないのが現状である<sup>1,2)</sup>。しかしながら、小腸移植においても、他臓器移植と同様に術前 CDC 陽性例において急性拒絶反応の発生頻度が高く、さらにクロスマッチ陽性かつ DSA 陽性例、術後 dnDSA 陽性症例において重度拒絶反応の発生率およびグラフト不全率が上昇することから、AMR の存在は強く疑われている<sup>3)</sup>。現状においては、2013 年に発表された移植における HLA 抗体 /non-HLA 抗体の取り扱いに関するガイドライン<sup>4)</sup>に準じ、術前、術後の DSA スクリーニング、クロスマッチおよび生検を行うことが推奨されると思われる。

## 文 献

### [腎]

- 1) Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report : Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant.* 2018 ; 18 : 293-307. ( I )

### [肝]

- 1) Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology : Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant.* 2016 ; 16 : 2816-35. ( IV )
- 2) Hogen R, DiNorcia J, Dhanireddy K. Antibody-mediated rejection : what is the clinical relevance? *Curr Opin Organ Transplant.* 2017 ; 22 : 97-104. ( IV )
- 3) O'Leary JG, Cai J, Freeman R, et al. Proposed Diagnostic Criteria for Chronic Antibody-Mediated Rejection in Liver Allografts. *Am J Transplant.* 2016 ; 16 : 603-14. ( III )
- 4) Wozniak LJ, Naini BV, Hickey MJ, et al. Acute antibody-mediated rejection in ABO-compatible pediatric liver transplant recipients : case series and review of the literature. *Pediatr Transplant.* 2017 ; 21. ( V )
- 5) 吉澤淳. 肝臓移植における抗ドナーHLA 抗体の臨床的意義について. *日本組織適合性学会誌.* 2017 ; 24 : 134-42. ( IV )
- 6) Musat AI, Agni RM, Wai PY, et al. The significance of donor-specific HLA antibodies in rejection and ductopenia development in ABO compatible liver transplantation. *Am J Transplant.* 2011 ; 11 : 500-10. ( IV )

- 7) Ali S, Ormsby A, Shah V, et al. Significance of complement split product C4d in ABO-compatible liver allograft : diagnosing utility in acute antibody mediated rejection. *Transpl Immunol.* 2012 ; 26 : 62-9. (IV)
- 8) Kozłowski T, Rubinas T, Nickeleit V, et al. Liver allograft antibody-mediated rejection with demonstration of sinusoidal C4d staining and circulating donor-specific antibodies. *Liver Transpl.* 2011 ; 17 : 357-68. (IV)

## [膵]

- 1) Drachenberg CB, Odorico J, Demetris AJ, et al. Banff schema for grading pancreas allograft rejection : working proposal by a multi-disciplinary international consensus panel. *Am J Transplant.* 2008 ; 8 : 1237-49. ( I )
- 2) Drachenberg CB, Torrealba JR, Nankivell BJ, et al. Guidelines for the diagnosis of antibody-mediated rejection in pancreas allografts—updated Banff grading schema. *Am J Transplant.* 2011 ; 11 : 1792-802. ( I )
- 3) Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013 ; 95 : 19-47. ( I )

## [心]

- 1) Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010 ; 29 : 914-56. ( I )
- 2) Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation : emerging knowledge in diagnosis and management : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015 ; 131 : 1608-39. ( I )
- 3) Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2011 ; 30 : 252-69. ( I )
- 4) Kfoury AG, Stehlik J, Renlund DG, et al. Impact of repetitive episodes of antibody-mediated or cellular rejection on cardiovascular mortality in cardiac transplant recipients : defining rejection patterns. *J Heart Lung Transplant.* 2006 ; 25 : 1277-82. (IV)
- 5) Kfoury AG, Hammond ME, Snow GL, et al. Early screening for antibody-mediated rejection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2007 ; 26 : 1264-9. (IV)
- 6) Wu GW, Kobashigawa JA, Fishbein MC, et al. Asymptomatic antibody-mediated rejection after heart transplantation predicts poor outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2009 ; 28 : 417-22. (IV)
- 7) Holt DB, Liapis H, Mohanakumar T, et al. Complement fragment C4d and C3d deposition in pediatric heart recipients with a positive crossmatch. *J Heart Lung Transplant.* 2008 ; 27 : 1073-8. (IV)
- 8) Carter V, Shenton BK, Jaques B, et al. Vimentin antibodies : a non-HLA antibody as a potential risk factor in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2005 ; 37 : 654-7. (IV)
- 9) Sumitran-Holgersson S, Wilczek HE, Holgersson J, Söderström K. Identification of the nonclassical HLA molecules, mica, as targets for humoral immunity associated with irreversible rejection of kidney allografts. *Transplantation.* 2002 ; 74 : 268-77. (IV)
- 10) Suárez-Alvarez B, López-Vázquez A, Gonzalez MZ, et al. The relationship of anti-MICA antibodies and MICA expression with heart allograft rejection. *Am J Transplant.* 2007 ; 7 : 1842-8. (IV)
- 11) Rose ML. Role of MHC and non-MHC alloantibodies in graft rejection. *Curr Opin Organ Transplant.* 2004 ; 9 : 16-22. (IV)

## [肺]

- 1) Levine DJ, Glanville AR, Aboyoum C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung : A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2016 ; 35 : 397-406. ( I )
- 2) Berry G, Burke M, Andersen C, et al. Pathology of pulmonary antibody-mediated rejection : 2012 update from the Pathology Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2013 ; 32 : 14-21. (IV)
- 3) Aguilar PR, Carpenter D, Ritter J, et al. The role of C4d deposition in the diagnosis of antibody-mediated rejection after lung transplantation. *Am J Transplant.* 2018 ; 18 : 936-44. (IV)
- 4) Haas M, Sis B, Racusen LC, et al. Banff 2013 meeting report : inclusion of c4d-negative antibody-mediated

rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant.* 2014 ; 14 : 272-83. (IV)

- 5) Tiriveedhi V, Gautam B, Sarma NJ, et al. Pre-transplant antibodies to K  $\alpha$  1 tubulin and collagen-V in lung transplantation : clinical correlations. *J Heart Lung Transplant.* 2013 ; 32 : 807-14. (IV)
- 6) Reinsmoen NL, Mirocha J, Ensor CR, et al. A 3-Center Study Reveals New Insights Into the Impact of Non-HLA Antibodies on Lung Transplantation Outcome. *Transplantation.* 2017 ; 101 : 1215-21. (IV)

### [小腸]

- 1) Sudan D. The current state of intestine transplantation : indications, techniques, outcomes and challenges. *Am J Transplant.* 2014 ; 14 : 1976-84. (IV)
- 2) Remotti H, Subramanian S, Martinez M, et al. Small-bowel allograft biopsies in the management of small-intestinal and multivisceral transplant recipients : histopathologic review and clinical correlations. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 ; 136 : 761-71. (IV)
- 3) Wu GS, Cruz RJ Jr, Cai JC. Acute antibody-mediated rejection after intestinal transplantation. *World J Transplant.* 2016 ; 6 : 719-28. (IV)
- 4) Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013 ; 95 : 19-47. (IV)



## 抗体関連型拒絶反応の特徴的な病理組織所見は何か

### ステートメント

本 CQ にはステートメントおよび推奨グレードは記載しない。

### 主な病理組織所見

多くは移植学会雑誌「移植 49 巻 1 号」に掲載された特集「Banff 分類」から引用し、可能な限り最新の Banff Meeting Report などの変更点を追記する。

#### [腎]

[表5-5-1] Banff ABMR 分類 (Banff 分類では AMR を ABMR と記載していることに留意)

※ DSA 陽性所見は acute, chronic ABMR いずれにも共通している

- Acute/active ABMR (下記 3 項目すべてを満たす)<sup>1,2)</sup>
  1. 急性組織障害を示唆する組織所見 (以下の 1 つ以上)
    - 毛細血管炎 (g > 0<sup>3)</sup> and/or ptc > 0)
    - 動脈炎 (v > 0, intimal or transmural)<sup>4)</sup>
    - 急性 TMA (他の原因を除外)
    - 急性尿細管障害 (他の原因を除外)
  2. 抗体による内皮細胞活性化の根拠 (current/recent, 以下の 1 つ以上)
    - PTC の C4d 線状陽性像 (IF で C4d2 or 3, IHC で C4d > 0)
    - 中等度以上の毛細血管炎 ([g + ptc] ≥ 2)<sup>5)</sup>
    - 内皮細胞障害を反映する遺伝子の発現増加<sup>6)</sup> (正確な実証が必要)
  3. DSA 陽性 (HLA あるいはその他の抗原)
- Chronic, active ABMR (下記 3 項目すべてを満たす)<sup>1,7)</sup>
  1. 慢性組織障害を示唆する組織所見 (以下の 1 つ以上)
    - 移植糸球体症 (cg > 0)<sup>8)</sup> (慢性型 TMA を除外)
    - 高度の PTC 基底膜多層化 (要電顕評価)<sup>9)</sup>
    - 新たに出現した動脈内膜の線維性肥厚 (他の原因を除外)<sup>10)</sup>
  2. 抗体による内皮細胞活性化の根拠 (current/recent, 以下の 1 つ以上)
    - PTC の C4d 線状陽性像 (IF で C4d2 or 3, IHC で C4d > 0)
    - 中等度以上の毛細血管炎 ([g + ptc] ≥ 2)<sup>5)</sup>
    - 内皮細胞障害を反映する遺伝子の発現増加<sup>6)</sup> (正確な実証が必要)
  3. DSA 陽性 (HLA あるいはその他の抗原)
- C4d staining without evidence of rejection (下記 3 項目すべてを満たす)<sup>11)</sup>
  1. PTC の C4d 線状陽性像 (IF で C4d2 or 3, IHC で C4d > 0)
  2. g = 0, ptc = 0, cg = 0 (光顕, 可能であれば電顕で), v = 0, TMA なし, PTC 基底膜多層化なし, 急性尿細管障害なし (他の原因を除外)
  3. 急性 T 細胞性拒絶反応 (type I A 以上), 境界型病変の所見なし

Cg : 移植糸球体症スコア, DSA : 抗ドナー抗体, ENDAT : endothelial activation and injury transcripts, g : 移植糸球体炎スコア, IF : 凍結切片での蛍光免疫染色, IHC : パラフィン切片での酵素抗体法による免疫染色, PTC : peritubular capillary, ptc : PTC 炎症スコア, TMA : thrombotic microangiopathy, v : 動脈炎スコア

## B 診断法

(表 5-5-1 続き)

付記:

- 1) ABMR の診断には、C4d-positive か without evident C4d deposition かを記載する。
- 2) このカテゴリーには、急性腎機能障害を来すものと、プロトコール生検で見つかるような非顕性のものが含まれる。DSA 陽性、C4d 陽性、かつ組織所見で変化を認めないもの(付記 11 を参照)を除き、3 項目のうち 2 つを満たすものは acute/active AMR 疑いとする。
- 3) 再発性 /de novo 腎炎を除外。
- 4) 動脈炎は ABMR、TCMR、あるいは両者の混合 (ABMR/TCMR) のいずれかが示唆される。v lesion の判定は 2 層以上の平滑筋層を有する動脈で行う。
- 5) TCMR、境界型病変、感染症がある場合は、ptc  $\geq 2$  のみでは不十分であり、移植糸球体炎も同時に存在し、かつ  $g \geq 1$  でなければならない。
- 6) 現在のところ、この項目を満たす唯一確立されたマーカーは ENDAT の発現であり、Alberta 大学でのみ実証されている。他施設での ENDAT マーカー検証や、その他の発現遺伝子マーカーの検討が今後必要である。
- 7) Chronic, active ABMR は電顕で新生基底膜が確認できるような初期像から、完成された cg 病変やその他の慢性障害像とともに、活動性の MVI が加わった病変までを含む。内皮細胞障害活性化の根拠(項目 2)がない場合は "active" を外し、"chronic ABMR" とする。このような例は生検時に DSA 陽性であるか、以前に DSA 陽性の既往がある。
- 8) 電顕のみで基底膜二重化像が認められれば cg1a、光顕で二重化像がみられれば cg1b。
- 9) 1 つの皮質 PTC で 7 層以上、さらに 2 つ以上の PTC で 5 層以上。接線方向に切れている PTC は評価対象外。
- 10) 細胞浸潤を伴う内膜線維性肥厚は慢性拒絶反応を考えるが、chronic TCMR, chronic ABMR いずれでも認められ、鑑別には TCMR の既往の有無が参考になる。弾性線維染色で内弾性板の多層化があれば動脈硬化、なければ ABMR を考えるが、絶対的な判断基準ではない。
- 11) ABO 不適合移植の場合は移植腎に障害を及ぼさないと考えられており、accommodation を反映しているとされる。しかし抗 HLA 抗体が存在する場合は chronic ABMR へ移行する可能性があり、予後データのさらなる検討が必要である。  
([腎] 文献 1 より引用)

最新のミーティングレポートの記載に大きな変化はない<sup>2)</sup>。

### [肝]

#### [表 5-5-2] aAMR 病変スコア

##### aAMR 病変スコア

###### C4d- (immune) -score (ホルマリン固定パラフィン包埋)

- (0) 門脈微小血管に C4d 沈着なし
- (1) 50%以上の門脈微小血管内皮周辺(門脈と毛細血管)に軽度(10%未満の門脈域) C4d 沈着
- (2) 50%以上の門脈微小血管内皮周辺(門脈と毛細血管)に部分的(10-50%の門脈域) C4d 沈着  
一般に周辺類洞への拡大はない。
- (3) 50%以上の門脈微小血管内皮周辺(門脈と毛細血管)にびまん性(50%以上の門脈域) C4d 沈着  
しばしば周辺類洞への拡大がある。

###### h- (histopathology) -score

- (1) 門脈微小血管内皮細胞腫大(門脈, 毛細血管, inlet venule)  
門脈域血管内の 3-4 個の単球, 好中球, 好酸球浸潤と血管軽度拡張
- (2) 門脈微小血管内皮細胞腫大(門脈, 毛細血管, inlet venule)  
門脈域血管内の少なくとも 5-10 個以上の単球, 好中球, 好酸球浸潤と血管拡張と門脈浮腫
- (3) 上記同様かつ, 毛細血管の著明な拡張と 10 個以上の細胞浸潤  
フィブリン沈着や赤血球の肝細胞索への出血など

Demetris AJ et al, Am J Transplant © John Wiley and Sons

([肝] 文献 1 より改変引用)

[表 5-5-3] 活動性 cAMR の基準

<b>Probable chronic active AMR (下記 4 項目すべてを満たす) :</b>	
(1)	cAMR による障害の組織病理パターン：下記 2 項目を満たす (a) 少なくとも軽度単球浸潤 / 傍血管での壊死性炎症所見 (b) 少なくとも中等度の門脈 / 傍門脈、類洞 / 傍血管の線維化
(2)	最近 (例えば 3 ヶ月以内に測定された) DSA 陽性
(3)	少なくとも部分的 C4d 陽性 (10% 以上の門脈域毛細血管内皮)
(4)	他の原因除去
<b>Possible chronic active AMR :</b>	
(1)	上記同様、ただし C4d 染色が弱いかない。

Demetris AJ et al, Am J Transplant © John Wiley and Sons

(〔肝〕 文献 1 より改変引用)

[脾]

[表 5-5-4] 移植脾拒絶反応の組織学的重症度

<b>急性拒絶反応</b>	
Grade 0 (正常)	炎症を認めない
Grade I (非特異的炎症)	小葉間炎あるいは腺房炎のみ、静脈内皮炎 (-)
Grade II (微小拒絶反応)	小葉間炎と静脈内皮炎および下記の 3 項目以上を認める： 活動性リンパ球、好酸球、2 ヶ所までの腺房炎、脾管炎 単核球、活動性リンパ球による 3 ヶ所以上の腺房炎、小葉間炎
Grade III (軽度拒絶反応)	動脈内膜炎または壊死性動脈炎と Grade III の病変
Grade IV (中等度拒絶反応)	腺房細胞の多発性で単状壊死巣を伴う広範な腺房炎
Grade V (高度拒絶反応)	
<b>慢性拒絶反応</b>	
Grade 0	ほぼ正常な脾、明らかでない小葉間線維化の拡大と小葉浸食
Grade I (早期)	30% 以下に拡がる小葉間線維化と中心部は保たれる周辺小葉浸食
Grade II (中期)	30-60% に拡がる小葉間線維化と多くの小葉の断片化、萎縮、消失
Grade III (末期)	60% 以上に拡がる小葉間線維化と残存する萎縮小葉や脾島

(〔脾〕 文献 2 より引用)

上記の組織学的重症度は 90 年代に提唱されたものである<sup>1)</sup>。その後 2007 年 第 9 回 Banff 会議で、移植脾拒絶反応に用いられる組織所見が示され、① Normal, ② Interminate, ③ Cell-mediated rejection, ④ Antibody-mediated rejection, ⑤ Chronic allograft rejection/graft sclerosis, ⑥ Other histological diagnosis の 6 つの分類が提案された<sup>2)</sup>。AMR の診断に関しては、第 10 回 Banff 会議で提唱され、その後専門的な議論を経てガイドラインが作成された<sup>3)</sup>。その診断内容は、① Circulating DSA 陽性、② 病理組織学的な微小血管障害の証明、および③ 腺房間毛細血管における C4d 染色陽性からなり、これら 3 つすべてが存在する場合に AMR と確定診断され、3 項目のうち 2 つを認める場合は AMR 疑いと診断される。1 項目のみの場合は AMR の診断として不十分であるが、慎重な経過観察を要するとされている。

## B 診断法

[心]

[表 5-5-5] The 2013 ISHLT Working Formulation による AMR の病理学的診断

Grade	定義	内容
pAMR 0	Negative	組織所見のないもの
pAMR (H +)	Histopathologic AMR	H&E 染色でのみ AMR を示す組織像(内皮細胞の腫大を伴う毛細血管内にマクロファージの充満)を認めるが、免疫抗体法では陽性像がないもの
pAMR (I +)	Immunopathologic AMR	免疫抗体法でのみ陽性像を認めるもの C4d, CD68 (パラフィン標本が望ましい), C3d (凍結標本が望ましい)を用いた染色
pAMR 2	Pathologic AMR	H&E 染色, 免疫抗体法の両方で陽性所見を認めるもの
pAMR 3	Severe pathologic AMR	間質の出血, 毛細血管の破壊, 著明な間質浮腫を認め, 免疫抗体法も陽性を示すもの。血行動態は破綻し, 臓器予後は不良な状態と考えられる

Reprinted from J Heart Lung Transplant, 32, Berry GJ et al, The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation, 1147-62, Copyright 2013, with permission from Elsevier.

([心] 文献 4 より引用)

1990年にISHLTが拒絶反応の診断基準を作成した際には、AMRの病理学的診断基準は定められなかった<sup>1)</sup>が、2006年にISHLTの初めてのAMRの基準<sup>2)</sup>が提案され、2010年ISHLT working formulationからAMRの分類が改訂<sup>3)</sup>され、AMRを評価する組織標本の作成方法が示され、2013年に確定した病理診断基準が示された<sup>4,5)</sup>。AMRの診断は、長年にわたり移植心機能不全があるにもかかわらず、細胞性拒絶の所見<sup>1)</sup>が組織学的に認められないという臨床所見を中心とした診断基準で行われてきた<sup>2)</sup>が、さまざまな病理組織学的な検査技術が開発され、臨床的、病理組織学的、免疫組織学的、血清学的な4つのカテゴリーの基準が、ISHLTで定められ<sup>3)</sup>、現在の基準に改訂されてきた<sup>4-9)</sup>。

初期の病理組織学的所見は、動脈、静脈および毛細血管の血管内皮細胞の腫大、核の拡大、毛細血管内のマクロファージの浸潤(リンパ球浸潤を伴っていないことあり)である。重要なことは、TCRとAMRは、急性拒絶反応の25%に混在することである<sup>3,4)</sup>。抗体の結合と補体の活性化が好中球を誘導し、組織間の浮腫、血管内塞栓、さらには心筋細胞傷害を来す<sup>8)</sup>。AMRの免疫組織学的根拠は、免疫グロブリン(IgG, IgMまたはIgA)、補体のフラグメント(C3d, C4d, C1q)、CD68陽性細胞(マクロファージ)などの所見が、循環血液内の新規のHLA抗体の存在とともに認められることである<sup>3,10-12)</sup>。

移植後早期には虚血による心筋細胞や血管内皮細胞の障害を認めるため、C4dやC3dが陽性になることが多く、移植心機能障害がない場合には、AMRと診断されないことが多い。その際には、病理組織学的所見やCD68陽性細胞(マクロファージ)の染色が有用である<sup>11)</sup>。

[肺]

肺移植におけるAMRは、2004年に提唱された実質臓器移植におけるAMRのガイドラインにしたがい、①DSAが循環中に存在していること、②C4dの沈着があること、③組織学的傷害が

あること、④移植臓器不全があることを基準とするが<sup>1)</sup>、他の実質臓器のAMRに比べ、その検討の歴史は浅い。歴史的には、2012年のISHLTにおいてAMRにおける病理の現状が報告され<sup>2)</sup>、2013年のBanff会議の議論の末、表5-5-6、5-5-7のように結論づけられた<sup>3-5)</sup>。その後、2016年に、肺移植では初めてのAMRのコンセンサスレポートが発表された<sup>6)</sup>。同レポートでは、clinical, subclinicalや、definite, probable, possibleなどの肺におけるAMRの分類が世界で初めて行われたが、病理については2012年のレポートを踏襲する形となった。つまり、AMRでは、器質性肺炎でもみられるような毛細血管炎や肺動脈炎を含む非特異的な組織病理学的特徴を有していることや、C4d染色がAMRをさらに支持する所見となることが述べられた。しかしながら、C4d染色は肺におけるその感度の低さから、AMRの診断においては必須とすべき基準とはならないことも付記された。なお、経気管支肺生検での挫滅した少量の組織検体がその一因であるなど、前述の内容を支持する報告がその後も相次いでいる<sup>7,8)</sup>。

なお、表5-5-7の理解のために以下の解説を付記する。拒絶反応の病理診断に際しては、A. 急性拒絶反応(acute rejection)：血管周囲の炎症細胞浸潤、B. 気道の炎症：リンパ球性細気管支炎(lymphocytic bronchiolitis)、C. 慢性気道性拒絶反応：閉塞性細気管支炎(bronchiolitis obliterans：BO)、D. 慢性血管性拒絶反応：移植血管の硬化性変化のそれぞれに対してgradingを行うこととなっている。以下に各項目のグレードについて簡単に記載する。

#### <急性拒絶反応>

- A. 急性拒絶反応(acute rejection)：血管周囲および間質の単核球浸潤に基づく。
- (a) Grade A0 (no acute rejection)：血管周囲の単核球浸潤や出血、壊死などの所見がみられない。
  - (b) Grade A1 (minimal acute rejection)：血管周囲(特に細静脈)の炎症細胞浸潤が散在性に少数。好酸球浸潤や血管内皮炎は認められない(A2との相違点)。
  - (c) Grade A2 (mild acute rejection)：弱拡大でも同定できる程度に血管周囲(細静脈および細動脈)炎症細胞浸潤の頻度が増加。組織球や好酸球の混在と血管内皮炎(内皮下への炎症細胞浸潤と血管内皮の過形成性/再生性変化)が散見。血管外膜を超えた周囲肺胞壁への炎症の波及なし(A3との相違点)。
  - (d) Grade A3 (moderate acute rejection)：血管(細静脈および細動脈)周囲の強い単核球浸潤。好中球の混在。血管周囲肺胞隔壁や気腔内にも炎症細胞浸潤が波及(A2との相違点)。
  - (e) Grade A4 (severe acute rejection)：血管周囲、間質や気腔内にびまん性に単核球浸潤。高度の肺胞上皮障害像、顕著な血管内皮炎。時に硝子膜形成や出血、実質の壊死や梗塞、壊死性血管炎など(移植後の急性肺障害との鑑別を要する)。
- B. 気道の炎症：リンパ球性細気管支炎(lymphocytic bronchiolitis)
- (a) Grade B0 (no airway inflammation)：細気管支炎なし。
  - (b) Grade B1R (low-grade small airway inflammation)：細気管支の粘膜下層内に軽度の単核球

## B 診断法

浸潤。上皮障害なし。

- (c) Grade B2R (high-grade small airway inflammation) : 気管支粘膜下層に強い炎症細胞浸潤。好酸球や形質細胞様細胞の数の増加, 好中球の混在。上皮の障害像(壊死や化生など)。
- (d) Grade BX (ungradable small airway inflammation) : 細気管支炎症の程度が評価不可。

### <慢性拒絶反応>

C. 慢性気道性拒絶反応 : 閉塞性細気管支炎(bronchiolitis obliterans : BO)

粘膜下層に高度の硝子様の線維化, 気道内腔が部分的もしくは完全閉塞。

(a) C0 (absent)

(b) C1 (present)

D. 慢性血管性拒絶反応 : 移植血管の硬化性変化

移植肺の肺動脈や肺静脈における内膜の線維性肥厚。通常系気管支肺生検(transbronchial lung biopsy)での評価は不可能。

### [表 5-5-6] 移植肺における AMR の組織診断基準のコンセンサス

1. 移植肺における AMR の診断には多角的判定が必要。臨床的な移植肺不全の存在, 血清 DSA の存在および組織学的障害像の存在
2. AMR の病理組織像は非特異的であり, 高度の急性細胞性拒絶反応, 細菌やウイルスなどの感染, 再灌流障害や薬剤による障害など, 他病態でも同様の像が観察される
3. 表 5-5-7 に掲げるような組織像が観察された場合は毛細血管における C4d 沈着の有無を病理組織学的に検索すべきである
4. 毛細血管壁の C4d 染色性が得られた場合は“AMR の可能性あり”の記載にとどめ, 最終的な判断は臨床像や血清学的所見, 組織学的所見などとの関連性を含めて行わねばならない
5. 肺移植実施施設においては, 肺生検と同時期の血清 DSA 検査をプロトコールとして実施する必要がある
6. AMR の発症時期, 頻度, 範囲, 時間的・形態的・免疫組織学的な変化のスペクトラム, 臨床転帰, 慢性移植肺不全などについての調査を積極的に行っていくこと

Reprinted from J Heart Lung Transplant, 32, Berry G et al, Pathology of pulmonary antibody-mediated rejection : 2012 update from the Pathology Council of the ISHLT, 14-21, Copyright 2013, with permission from Elsevier.

([肺] 文献 2, 3 より引用)

### [表 5-5-7] 移植肺において, C4d の免疫組織学的検索を考慮すべき病理組織像

1. 好中球性毛細血管炎
2. 好中球による肺胞隔壁の縁取り
3. Grade A3 以上の高度の急性細胞性拒絶反応
4. 持続性または再発性の急性細胞性拒絶反応
5. 急性肺障害性変化 / びまん性肺胞障害 (DAD)
6. Grade B2R の高度のリンパ球性細気管支炎
7. Grade B1R 相当の軽度のリンパ球性細気管支炎の持続
8. 閉塞性細気管支炎の存在 (Grade C1)
9. 感染や細胞性拒絶反応を伴わない動脈炎の存在
10. 形態学的に説明が着けられない移植臓器不全の存在
11. 新たな DSA が陽性となった場合(いかなる組織像においても)

Reprinted from J Heart Lung Transplant, 32, Berry G et al, Pathology of pulmonary antibody-mediated rejection : 2012 update from the Pathology Council of the ISHLT, 14-21, Copyright 2013, with permission from Elsevier.

([肺] 文献 2 より引用)

## [小腸]

現在、AMRの組織診断基準や病理組織分類はない。

AMRについては、生検組織の非特異的なC4d染色陽性率が比較的高く、また通常の生検では腸管膜内動脈の状態を評価することが不可能であるため、腎臓など他臓器のように組織的なC4d沈着の所見をもってこれを峻別することはできない<sup>1,2)</sup>。しかしながら、小腸移植においてもDSA陽性症例におけるグラフト予後は不良であり、DSA陽性症例の生検にて、粘膜固有層毛細血管領域での血栓性微小血管障害があり、同時に同領域でのびまん性のC4d沈着を認める場合はAMRがあるものと診断する報告もある<sup>3,4)</sup>。ただしこの場合においても、これらの所見が中等度から重度の急性細胞免疫性拒絶に伴うものなのか、AMRによるものかを峻別することは困難と考えられる。診断基準の確立のためには、さらなる症例の集積が待たれる。

## 文 献

エビデンスレベルは記載しない。

## [腎]

- 1) 原重雄. 移植腎病理の新たな診断基準：Banff2013国際会議結果を基に. 移植. 2014；49：20-9.
- 2) Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report：Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. Am J Transplant. 2018；18：293-307.

## [肝]

- 1) Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology：Introduction of Antibody-Mediated Rejection. Am J Transplant. 2016；16：2816-35.
- 2) 羽賀 博典. Banff 会議と移植肝病理. 移植. 2014；49：15-9.

## [膵]

- 1) Drachenberg CB, Odorico J, Demetris AJ, et al. Banff schema for grading pancreas allograft rejection：working proposal by a multi-disciplinary international consensus panel. Am J Transplant. 2008；8：1237-49.
- 2) 剣持敬. 膵臓移植後の拒絶反応診断と Banff 分類. 移植. 2014；49：30-4.
- 3) Drachenberg CB, Torrealba JR, Nankivell BJ, et al. Guidelines for the diagnosis of antibody-mediated rejection in pancreas allografts—updated Banff grading schema. Am J Transplant. 2011；11：1792-802.

## [心]

- 1) Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection：Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. J Heart Transplant. 1990；9：587-93. (I)
- 2) Reed EF, Demetris AJ, Hammond E, et al. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. J Heart Lung Transplant. 2006；25：153-9.
- 3) Berry GJ, Angelini A, Burke MM, et al. The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation：evolution and current status (2005-2011). J Heart Lung Transplant. 2011；30：601-11. (I)
- 4) Berry GJ, Burke MM, Andersen C, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated

## B 診断法

- rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013 ; 32 : 1147-62. ( I )
- 5) 松山高明, 大郷恵子, 池田善彦, 植田初江. 心移植後の拒絶反応の組織学的判定基準—Banff 会議と ISHLT 会議による標準化—. *移植*. 2014 ; 49 : 6-14.
  - 6) Bruneval P, Angelini A, Miller D, et al. The XIIIth Banff Conference on Allograft Pathology : The Banff 2015 Heart Meeting Report : Improving Antibody-Mediated Rejection Diagnostics : Strengths, Unmet Needs, and Future Directions. *Am J Transplant*. 2017 ; 17 : 42-53.
  - 7) Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010 ; 29 : 914-56.
  - 8) Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation : emerging knowledge in diagnosis and management : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 ; 131 : 1608-39.
  - 9) Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011 ; 30 : 252-69.
  - 10) Taylor DO, Yowell RL, Kfoury AG, et al. Allograft coronary artery disease : clinical correlations with circulating anti-HLA antibodies and the immunohistopathologic pattern of vascular rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2000 ; 19 : 518-21.
  - 11) Hammond ME, Stehlik J, Snow G, et al. Utility of histologic parameters in screening for antibody-mediated rejection of the cardiac allograft : a study of 3,170 biopsies. *J Heart Lung Transplant*. 2005 ; 24 : 2015-21.
  - 12) Behr TM, Feucht HE, Richter K, et al. Detection of humoral rejection in human cardiac allografts by assessing the capillary deposition of complement fragment C4d in endomyocardial biopsies. *J Heart Lung Transplant*. 1999 ; 18 : 904-12.

### [肺]

- 1) Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2004 ; 4 : 1033-41.
- 2) Berry G, Burke M, Andersen C, et al. Pathology of pulmonary antibody-mediated rejection : 2012 update from the Pathology Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2013 ; 32 : 14-21.
- 3) Haas M, Sis B, Racusen LC, et al. Banff 2013 meeting report : inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant*. 2014 ; 14 : 272-83.
- 4) Wallace WD, Li N, Andersen CB, et al. Banff study of pathologic changes in lung allograft biopsy specimens with donor-specific antibodies. *J Heart Lung Transplant*. 2016 ; 35 : 40-8.
- 5) 渡辺みか. 肺移植と Banff 分類. *移植*. 2014 ; 49 : 35-9.
- 6) Levine DJ, Glanville AR, Aboyoun C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung : A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016 ; 35 : 397-406.
- 7) Aguilar PR, Carpenter D, Ritter J, et al. The role of C4d deposition in the diagnosis of antibody-mediated rejection after lung transplantation. *Am J Transplant*. 2018 ; 18 : 936-44.
- 8) Roden AC, Aisner DL, Allen TC, et al. Diagnosis of Acute Cellular Rejection and Antibody-Mediated Rejection on Lung Transplant Biopsies : A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med*. 2017 ; 141 : 437-44.

### [小腸]

- 1) Sudan D. The current state of intestine transplantation : indications, techniques, outcomes and challenges. *Am J Transplant*. 2014 ; 14 : 1976-84.
- 2) Remotti H, Subramanian S, Martinez M, et al. Small-bowel allograft biopsies in the management of small-intestinal and multivisceral transplant recipients : histopathologic review and clinical correlations. *Arch Pathol Lab Med*. 2012 ; 136 : 761-71.
- 3) Wu GS, Cruz RJ Jr, Cai JC. Acute antibody-mediated rejection after intestinal transplantation. *World J Transplant*.

## CQ 5-5：抗体関連型拒絶反応の特徴的な病理組織所見は何か

2016；6：719-28.

- 4) Rabant M, Racapé M, Petit LM, et al. Antibody-mediated rejection in pediatric small bowel transplantation : Capillaritis is a major determinant of C4d positivity in intestinal transplant biopsies. Am J Transplant. 2018；18：2250-60.

## C 治療法



## 治療介入する判断項目は何か

## ステートメント

- ◆ **[臓器共通]** AMR 診断に必要な検査項目(CQ5-4 参照)を基に aAMR と診断した場合、直ちに治療を開始するべきである。

..... 推奨グレード**A**

臨床症状も重要であり確定診断以前に治療開始する場合もある。ただし subclinical AMR に対する治療介入には確立した見解はまだない。また臓器によって AMR の診断基準が異なる。cAMR に対する治療介入の必要性は確立していない。

- ▶ **[腎]** aAMR と確定診断された場合は、直ちに治療を開始するべきである。

..... 推奨グレード**A**

- ▶ **[肝]** 多くの aAMR では術後早期のグラフト機能不全徴候とともにすでに診断確定前から拒絶治療が開始されている一方で、cAMR では移植後長期経過観察症例に発生し良好なグラフト肝機能が維持されていることが多く治療介入の判断が難しい。

..... 推奨グレード**C1**

- ▶ **[脾]** MFI 値 500 以上の DSA 陽性例に関しては治療介入が推奨される。また移植脾生検での C4d 陽性症例は治療介入が望ましい。

..... 推奨グレード**A**

- ▶ **[心]** 心不全症状、心機能や血行動態に異常を認めたら AMR を疑って介入することが重要である。

..... 推奨グレード**B**

- ▶ **[肺]** 肺移植後のグラフト機能不全を有する clinical possible AMR 以上に対して治療を行うことを考慮してもよい。…………… **推奨グレードC1**
- ▶ **[小腸]** AMR に対する治療介入の判断基準は定まっていない。DSA の存在を指標とする報告もみられる。…………… **推奨グレードC1**

## 解説

### [腎]

aAMR は移植腎廃絶を来す重大な原因の1つであり、aAMR と診断されたら即時に治療を開始すべきである。またプロトコル生検で診断された無症候性の subclinical AMR も移植腎長期生着における予後不良因子であり、治療を行うことで生着率が改善すると報告されている<sup>1,2)</sup>。

### [肝]

Banff Working Group より提唱された AMR の診断基準では、肝移植後早期に preformed DSA、あるいは dnDSA により発生する aAMR と移植後の長期経過観察症例に発生する cAMR に大別された<sup>1)</sup>。aAMR と cAMR においてその臨床像は異なる<sup>2)</sup>ため、治療介入の判断も異なる可能性がある。

aAMR 症例では、術後早期のグラフト機能不全徴候(肝酵素上昇、ビリルビン遷延、血小板減少など)を伴うため、aAMR の診断が確定する以前よりステロイド治療などの拒絶反応に対する治療が開始され、DSA 陽性とともにより病理組織学的診断が確定し、aAMR に対する治療介入が行われている<sup>3-5)</sup>。

cAMR 症例では、肝線維化との関連を示唆する報告があるが、良好なグラフト肝機能が維持されていることが多く、治療介入の判断が難しい。近年、cAMR に対するスコア評価において、高スコアを付ける cAMR 症例ではグラフト不全を呈することが指摘されている<sup>6)</sup>。

### [膵]

DSA 陽性群では陰性群と比較し、膵グラフト生着率の低下を認める<sup>1,2)</sup>。MFI 値にかかわらず DSA 陽性は膵グラフト生着の独立した危険因子と報告されており<sup>2)</sup>、治療介入が望ましい。MFI 値 500 以上では膵生検でのグラフト障害が高度であったとの報告がある<sup>3,4)</sup>ことから、特に MFI 値 500 以上の DSA 陽性例に関しては治療介入が推奨される。

また DSA は移植膵生検における C4d 陽性例で有意に高いとの報告があり<sup>4)</sup>、移植膵生検での C4d 陽性症例は治療介入が望ましい。Biopsy-proven acute rejection (BPAR) 症例で血清リパーゼ値の有意な上昇を認めているが、BPAR を AMR に限ると、AMR と血清リパーゼ値との関連は

## C 治療法

示されなかった<sup>3)</sup>。AMRと血清アミラーゼ値、グルコース値との関連も示されなかった<sup>3)</sup>。腓醇素、グルコース値での治療介入の判断は慎重に行うべきである。

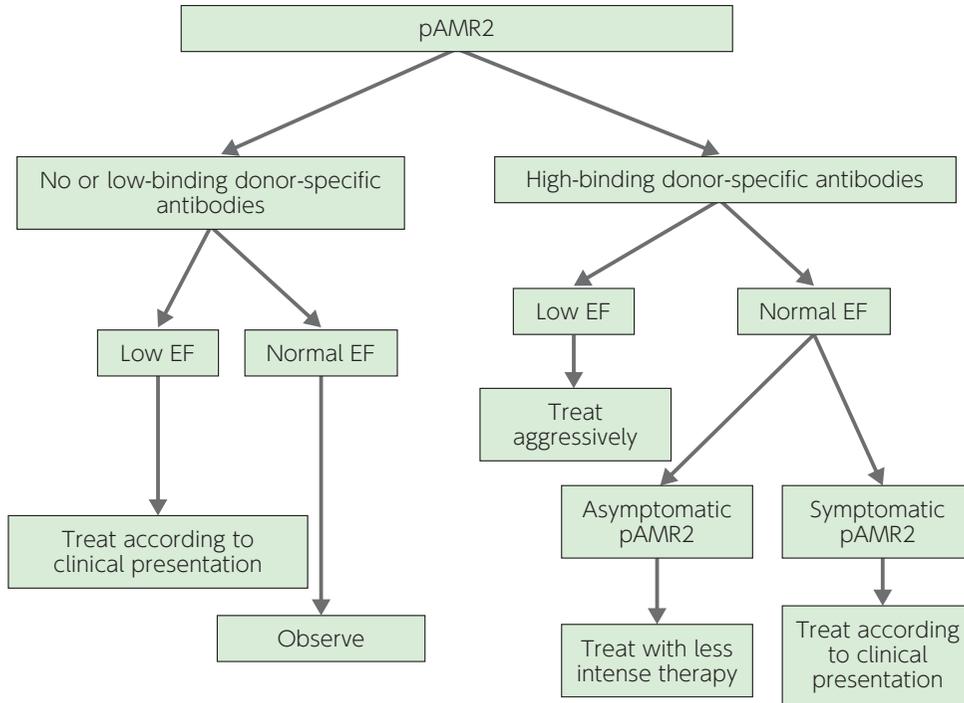
腓腎同時移植において、移植腎グラフト生検の診断結果は必ずしも腓グラフト生検の結果と一致せず<sup>5)</sup>、移植腎生検結果を基にした治療介入は推奨されない。

### [心]

心臓移植におけるAMRは、抗体関連型細胞傷害が血管内皮を傷害し、微小血管の凝固、心筋虚血、さらには移植心機能障害を引き起こすため移植心不全に陥り、強心剤、昇圧剤や、機械的循環補助を必要とする場合も少なくない。aAMRの10-47%に循環不全を伴うと報告されている。したがって、心不全症状(息切れ、多呼吸、起座呼吸、発作性夜間呼吸困難、頸静脈怒張、浮腫および腹満；乳幼児では、哺乳力低下、不機嫌、体重増加不良)や血行動態に異常を認めたり、さまざまな画像検査で心機能障害を認めたりする場合には、AMRを疑って介入することが重要である<sup>1-3)</sup>。まず循環の破綻を来さないように、強心剤や昇圧剤を投与し、循環が破綻した場合には、迅速に機械的循環補助を考慮する<sup>1-3)</sup>。体外式膜型人工肺(ECMO)による循環補助は、心停止になる前にタイミングよく導入され、拒絶に対する積極的治療が行われれば、治療成績はよい<sup>4)</sup>。そのうえで、病理組織学的検査(C4d, C3d, およびCD68に対する免疫組織学的検査を含む<sup>5)</sup>、免疫学的検査(HLA抗体検査, virtualクロスマッチ, ドナーリンパ球を用いたフローサイトメトリまたは細胞傷害性クロスマッチなど)を行い、AMRの確定診断を行う。なお、HLA抗体が検出されないときに、non-HLA抗体(血管内皮細胞抗体, ビメンチン抗体, MICA抗体およびMICB抗体)が検出された場合にも、AMRと診断する<sup>1-3)</sup>。上記の基準でAMRと診断されれば、後述する治療を行う。病理学的にpAMR3(表5-5-5参照)は稀ではあるが、循環の破綻を来しやすく予後が不良なので、他にAMRを示す所見がなくても治療を行うべきである<sup>1-3)</sup>。pAMR2(表5-5-5参照)以下の場合、症状のある場合に治療を行うのが望ましい。pAMR2の場合は、臨床症状に加えて、DSAの有無や、心臓超音波検査による心機能の評価を参考にして、治療介入するかどうかを決定する。代表的な治療介入のためのフローチャート<sup>6)</sup>を図5-6-1に示す。

なお、無症状のAMRの治療の是非については確立されていない<sup>1-3)</sup>。ただし、無症状のAMRは移植心冠動脈病変の危険因子となること<sup>7)</sup>や、細胞性拒絶を起こした患者よりも後々の心血管イベント回避率が不良であること<sup>8-10)</sup>が報告されており、今後新たな判断基準ができると考えられる。

[図 5-6-1] pAMR2 の治療戦略



## [肺]

現在までに AMR に対する治療についてのランダム化 / 非ランダム化比較試験はなく、治療に言及した唯一のガイドラインとしての ISHLT コンセンサスレポートでも適切な治療介入に関する判断項目への言及はない<sup>1)</sup>。また、治療介入のタイミングに関しても十分な科学的根拠は不足しており、同コンセンサスレポートでは AMR 分類(hyperacute/acute/chronic)に対する十分な検討を行うため、AMR を診断するための検査を行う時期に関する研究を今後の優先事項として挙げている。しかし、肺移植後の dnDSA の出現は慢性拒絶率の上昇および生存率の低下と相関があることがメタアナリシスにより示されており<sup>2)</sup>、治療の必要性は示唆されている。また、AMR に対して治療介入を行って DSA 消失などが得られた治療反応群は非反応群と比較して慢性拒絶率あるいは生存率で優位であったことが報告されており<sup>3-6)</sup>、無治療群と比較した報告はないものの、治療の有効性は示唆されている。現在までに肺の AMR に対して治療介入を行った報告における判断項目としては、臨床上のグラフト機能不全を有することに加えて、DSA 陽性、病理検査における AMR を示唆する所見、C4d 染色陽性のうちいずれかを認めており、ISHLT コンセンサスレポートの clinical possible AMR 以上の診断となっている<sup>3-21)</sup>。本邦では脳死肺移植だけではなく生体肺葉移植も多く行われている現状があり、特に生体肺葉移植では合併症が起こった場合の重篤性から肺生検による病理診断を得るのが困難な場合も多い。したがって、

## C 治療法

clinical definite/probable AMR 以上で AMR と診断されることは稀なことが予想されるため、clinical possible AMR 以上で AMR と診断された場合に治療を推奨することとした。一方で、DSA 陽性などで AMR を疑うがグラフト機能不全を有さない状態、いわゆる subclinical AMR に対して治療介入を行った報告もあるが<sup>9-11, 15)</sup>、まだ科学的根拠としては不足している。さらに、前述のメタアナリシス内の検討では、Luminex による SAB 法を用いた DSA の検出のみで治療を行うことは過大診療である可能性が示唆されており<sup>2)</sup>、現時点ではグラフト機能不全を有さない subclinical AMR は治療介入する推奨には含めなかった。

### [小腸]

前述の病理学的特徴でも述べた通り、小腸移植後の生検組織において AMR が疑われる場合においても、なお ACR と AMR の区別は困難であり<sup>1, 2)</sup>、治療介入において抗体および B 細胞に対する治療を率先して導入する判断項目は定まっていないのが実情と思われる。過去の報告においては、ACR に対する治療を行いつつ、術後 DSA の推移により AMR と判断し治療介入する例や<sup>3, 4)</sup>、術前 DSA 陽性、クロスマッチ陽性の AMR 高リスク症例について、術後早期から AMR と診断して PE、IVIG、リツキシマブなどで抗体除去を行い、さらにプロテアソーム阻害剤および補体活性阻害剤を用いて寛解を得た例が報告されている<sup>5)</sup>。

## 文 献

### [腎]

- 1) Loupy A, Vernerey D, Tinel C, et al. Subclinical Rejection Phenotypes at 1 Year Post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts. *J Am Soc Nephrol.* 2015 ; 26 : 1721-31. (IV)
- 2) Orandi BJ, Chow EH, Hsu A, et al. Quantifying renal allograft loss following early antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2015 ; 15 : 489-98. (IV)

### [肝]

- 1) Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology : Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant.* 2016 ; 16 : 2816-35. (IV)
- 2) Musat AI, Agni RM, Wai PY, et al. The significance of donor-specific HLA antibodies in rejection and ductopenia development in ABO compatible liver transplantation. *Am J Transplant.* 2011 ; 11 : 500-10. (IV)
- 3) Paterno F, Shiller M, Tillery G, et al. Bortezomib for acute antibody-mediated rejection in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012 ; 12 : 2526-31. (IV)
- 4) Chan KM, Lee CS, Wu TJ, et al. Clinical perspective of acute humoral rejection after blood type-compatible liver transplantation. *Transplantation.* 2011 ; 91 : e29-30. (IV)
- 5) Kheradmand T, Anthony TL, Harland RC, et al. Antibody-mediated rejection in ABO compatible husband to wife living donor liver transplant and review of the literature. *Hum Immunol.* 2014 ; 75 : 578-83. (IV)
- 6) O'Leary JG, Cai J, Freeman R, et al. Proposed Diagnostic Criteria for Chronic Antibody-Mediated Rejection in Liver Allografts. *Am J Transplant.* 2016 ; 16 : 603-14. (IV)

### [膵]

- 1) Mittal S, Page SL, Friend PJ, et al. De novo donor-specific HLA antibodies : biomarkers of pancreas transplant failure. *Am J Transplant.* 2014 ; 14 : 1664-71. (IV)

- 2) Cantarovich D, De Amicis S, Akl A, et al. Posttransplant donor-specific anti-HLA antibodies negatively impact pancreas transplantation outcome. *Am J Transplant.* 2011 ; 11 : 2737-46. (IV)
- 3) Niederhaus SV, Levenson GE, Lorentzen DF, et al. Acute cellular and antibody-mediated rejection of the pancreas allograft : incidence, risk factors and outcomes. *Am J Transplant.* 2013 ; 13 : 2945-55. (IV)
- 4) Torrealba JR, Samaniego M, Pascual J, et al. C4d-positive interacinar capillaries correlates with donor-specific antibody-mediated rejection in pancreas allografts. *Transplantation.* 2008 ; 86 : 1849-56. (IV)
- 5) Troxell ML, Koslin DB, Norman D, et al. Pancreas allograft rejection : analysis of concurrent renal allograft biopsies and posttherapy follow-up biopsies. *Transplantation.* 2010 ; 90 : 75-84. (IV)

## [心]

- 1) Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2011 ; 30 : 252-69. ( I )
- 2) Nair N, Ball T, Uber PA, Mehra MR. Current and future challenges in therapy for antibody-mediated rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2011 ; 30 : 612-7. (IV)
- 3) Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation : emerging knowledge in diagnosis and management : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015 ; 131 : 1608-39. ( I )
- 4) Kittleson MM, Patel JK, Moriguchi JD, et al. Heart transplant recipients supported with extracorporeal membrane oxygenation : outcomes from a single-center experience. *J Heart Lung Transplant.* 2011 ; 30 : 1250-6. (IV)
- 5) Crespo-Leiro MG, Veiga-Barreiro A, Doménech N, et al. Humoral heart rejection (severe allograft dysfunction with no signs of cellular rejection or ischemia) : incidence, management, and the value of C4d for diagnosis. *Am J Transplant.* 2005 ; 5 : 2560-4. (IV)
- 6) Kittleson MM, Kobashigawa JA. Antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012 ; 17 : 551-7. (IV)
- 7) Wu GW, Kobashigawa JA, Fishbein MC, et al. Asymptomatic antibody-mediated rejection after heart transplantation predicts poor outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2009 ; 28 : 417-22. (IV)
- 8) Kfoury AG, Renlund DG, Snow GL, et al. A clinical correlation study of severity of antibody-mediated rejection and cardiovascular mortality in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009 ; 28 : 51-7. (IV)
- 9) Kfoury AG, Stehlik J, Renlund DG, et al. Impact of repetitive episodes of antibody-mediated or cellular rejection on cardiovascular mortality in cardiac transplant recipients : defining rejection patterns. *J Heart Lung Transplant.* 2006 ; 25 : 1277-82. (IV)
- 10) Kfoury AG, Hammond ME, Snow GL, et al. Cardiovascular mortality among heart transplant recipients with asymptomatic antibody-mediated or stable mixed cellular and antibody-mediated rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2009 ; 28 : 781-4. (IV)

## [肺]

- 1) Levine DJ, Glanville AR, Aboyou C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung : A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2016 ; 35 : 397-406. ( I )
- 2) Courtwright A, Diamond JM, Wood I, et al. Detection and clinical impact of human leukocyte antigen antibodies in lung transplantation : A systematic review and meta-analysis. *HLA.* 2018 ; 91 : 102-11. ( III )
- 3) Ensor CR, Yousem SA, Marrari M, et al. Proteasome Inhibitor Carfilzomib-Based Therapy for Antibody-Mediated Rejection of the Pulmonary Allograft : Use and Short-Term Findings. *Am J Transplant.* 2017 ; 17 : 1380-8. (IV)
- 4) Tikkanen JM, Singer LG, Kim SJ, et al. De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated with Chronic Lung Allograft Dysfunction after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 ; 194 : 596-606. (IV)
- 5) Verleden SE, Vanaudenaerde BM, Emonds MP, et al. Donor-specific and -nonspecific HLA antibodies and

- outcome post lung transplantation. *Eur Respir J.* 2017 ; 50. pii : 1701248. (IV)
- 6) Witt CA, Gaut JP, Yuseen RD, et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013 ; 32 : 1034-40. (IV)
  - 7) Baskaran G, Tiriveedhi V, Ramachandran S, et al. Efficacy of extracorporeal photopheresis in clearance of antibodies to donor-specific and lung-specific antigens in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2014 ; 33 : 950-6. (IV)
  - 8) Daoud AH, Betensley AD. Diagnosis and treatment of antibody mediated rejection in lung transplantation : a retrospective case series. *Transpl Immunol.* 2013 ; 28 : 1-5. (IV)
  - 9) Hachem RR, Yuseen RD, Meyers BF, et al. Anti-human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody-directed therapy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2010 ; 29 : 973-80. (IV)
  - 10) Ius F, Sommer W, Kieneke D, et al. IgM-Enriched Human Intravenous Immunoglobulin-Based Treatment of Patients With Early Donor Specific Anti-HLA Antibodies After Lung Transplantation. *Transplantation.* 2016 ; 100 : 2682-92. (IV)
  - 11) Ius F, Sommer W, Tudorache I, et al. Preemptive treatment with therapeutic plasma exchange and rituximab for early donor-specific antibodies after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015 ; 34 : 50-8. (IV)
  - 12) Jackups R Jr, Canter C, Sweet SC, et al. Measurement of donor-specific HLA antibodies following plasma exchange therapy predicts clinical outcome in pediatric heart and lung transplant recipients with antibody-mediated rejection. *J Clin Apher.* 2013 ; 28 : 301-8. (IV)
  - 13) Kauke T, Kneidinger N, Martin B, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome due to donor-specific HLA-antibodies. *Tissue Antigens.* 2015 ; 86 : 178-85. (IV)
  - 14) Kim M, Townsend KR, Wood IG, et al. Impact of pretransplant anti-HLA antibodies on outcomes in lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 ; 189 : 1234-9. (IV)
  - 15) Le Pavec J, Suberbielle C, Lamrani L, et al. De-novo donor-specific anti-HLA antibodies 30 days after lung transplantation are associated with a worse outcome. *J Heart Lung Transplant.* 2016 ; 35 : 1067-77. (IV)
  - 16) Lobo LJ, Aris RM, Schmitz J, Neuringer IP. Donor-specific antibodies are associated with antibody-mediated rejection, acute cellular rejection, bronchiolitis obliterans syndrome, and cystic fibrosis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013 ; 32 : 70-7. (IV)
  - 17) Otani S, Davis AK, Cantwell L, et al. Evolving experience of treating antibody-mediated rejection following lung transplantation. *Transpl Immunol.* 2014 ; 31 : 75-80. (IV)
  - 18) Reinsmoen NL, Mirocha J, Ensor CR, et al. A 3-Center Study Reveals New Insights Into the Impact of Non-HLA Antibodies on Lung Transplantation Outcome. *Transplantation.* 2017 ; 101 : 1215-21. (IV)
  - 19) Roux A, Bendib Le Lan I, Holifanjaniaina S, et al. Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation : Clinical Outcomes and Donor-Specific Antibody Characteristics. *Am J Transplant.* 2016 ; 16 : 1216-28. (IV)
  - 20) Safavi S, Robinson DR, Soresi S, et al. De novo donor HLA-specific antibodies predict development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014 ; 33 : 1273-81. (IV)
  - 21) Vacha M, Chery G, Hulbert A, et al. Antibody depletion strategy for the treatment of suspected antibody-mediated rejection in lung transplant recipients : Does it work? *Clin Transplant.* 2017 ; 31. (IV)

### [小腸]

- 1) Sudan D. The current state of intestine transplantation : indications, techniques, outcomes and challenges. *Am J Transplant.* 2014 ; 14 : 1976-84. (IV)
- 2) Remotti H, Subramanian S, Martinez M, et al. Small-bowel allograft biopsies in the management of small-intestinal and multivisceral transplant recipients : histopathologic review and clinical correlations. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 ; 136 : 761-71. (IV)
- 3) Wu GS, Cruz RJ Jr, Cai JC. Acute antibody-mediated rejection after intestinal transplantation. *World J Transplant.* 2016 ; 6 : 719-28. (IV)

- 4) Wu GS, Zhao QC, Li ZS, et al. Successful Rescue of Late-onset Antibody-mediated Rejection 12 Years After Living-donor Intestinal Transplantation : A Case Report. *Transplant Proc.* 2017 ; 49 : 232-6. (IV)
- 5) Fan J, Tryphonopoulos P, Tekin A, et al. Eculizumab Salvage Therapy for Antibody-Mediated Rejection in a Desensitization-Resistant Intestinal Re-Transplant Patient. *Am J Transplant.* 2015 ; 15 : 1995-2000. (IV)



## 抗体関連型拒絶反応の治療法は何かがあるのか

### ステートメント

- ◆ **【臓器共通】** ステロイドパルス療法, rATG, PE 単独や IVIG を併用した治療が推奨されている。…………… **推奨グレードC1**  
 ただし, 確立した治療レジメンはない。他にリツキシマブ, ボルテゾミブ, エクリズマブなどの報告があるが PE や IVIG も含め本邦では保険収載されていない。rATG は急性拒絶反応の治療として保険収載されている。
- ▶ **【腎】** PE 単独または IVIG を併用した治療が推奨されている。…………… **推奨グレードC1**
- ▶ **【肝】** 原因抗体の除去や新たな抗体産生の抑制を目的とした治療を行うことを考慮してもよいが, 確固たる治療プロトコールはない。…………… **推奨グレードC1**
- ▶ **【脾】** ステロイドパルス, IVIG, PE, リツキシマブなどが報告されている。…………… **推奨グレードC1**
- ▶ **【心】** ステロイドパルス, PE, IVIG, rATG, CNI 静注や MMF 投与, さらに強心剤および昇圧剤, 機械的循環補助がある。…………… **推奨グレードB**
- ▶ **【肺】** 原因抗体の除去や新たな抗体産生の抑制を目的とした治療を行うことを考慮してもよいが, 確固たる治療プロトコールはない。…………… **推奨グレードC1**
- ▶ **【小腸】** AMR あるいは AMR を疑う DSA, C4d 陽性の難治性拒絶反応に対する治療法は確立していないが, ACR に対する治療に加え, リツキシマブ, IVIG, PE, ボルテゾミブ, エクリズマブによる脱感作療法が有効である可能性がある。…………… **推奨グレードC1**

## 解説

## [腎]

ステロイドパルスは単独での効果は低く、その他の薬剤との併用が望ましい<sup>1)</sup>。PEを用いた抗体除去療法は、ランダム化比較試験でも効果があるとされており<sup>2)</sup>、急性および慢性期を含むAMRに対してPEとIVIGを併用した治療は無治療群に対して効果を認めている<sup>3)</sup>。

デオキシスパーガリンのAMRに対する効果は単独では明らかでなく、PEとの併用で効果があったとの症例報告にとどまっている<sup>4)</sup>。リツキシマブをPEおよび大量IVIGまたは大量IVIG単独に追加することは、特にaAMRにおいて複数の後ろ向き研究で効果を認めた報告があるが、リツキシマブ追加が短期間の移植腎生着率を改善しなかった報告もあり<sup>5)</sup>、今後のエビデンスの蓄積が望まれる。ボルテゾミブは、効果を指摘する複数の報告がある一方で、ランダム化比較試験ではプラセボと比較し有意差を示せなかったという報告もあり治療効果は明らかでない<sup>2,6)</sup>。エクリズマブは、その他の治療に抵抗性のAMRに対して効果があったとの症例報告が複数あり<sup>7)</sup>、今後さらなるエビデンスレベルの高い臨床試験が望まれる。

## [肝]

aAMRに対する確固たる治療プロトコールは存在せず、各施設からの報告にとどまる。血液型不適合肝移植の際に発生するAMRに準じ、大量IVIG、PE、リツキシマブ、ボルテゾミブ、エクリズマブなどの薬剤を使用していることが挙げられる<sup>1-7)</sup>。近年、Baylor大学からは、移植後3週間以内に発生した早期のaAMRと3週間以降に発生した晩期のaAMRに対して、抗体の親和性を考慮した治療アルゴリズムが提案されている<sup>3)</sup>。

cAMRに対して、長期間のドナーHLAに対する抗体暴露は、グラフトに対して少なからず影響を及ぼすが、どの症例に対して治療介入が必要かどうかは依然不明確である。慢性期の予後予測スコアが2016年に報告されており(CQ5-6参照)、このスコアが低値(13.5以下)であれば治療介入の必要はなく、高値(27.5以上)であれば10年でのグラフト不全による死亡率が50%というデータをもとに、治療介入の必要性を提案している<sup>3,8)</sup>。治療法として、維持免疫抑制療法の強化が施行されているが、明確な基準はない<sup>9)</sup>。症状の急速な進行、あるいは長期間の改善を認めない場合に、aAMRと同様に、リツキシマブ、ボルテゾミブ、PEを使用している報告も認められる<sup>1,10)</sup>。

AMRの予防法としてはCNIによる適切な免疫抑制が重要であり、それによりdnDSA形成のリスクを減らしcAMRを防ぐといった報告がある<sup>11,12)</sup>。またステロイドを離脱してもタクロリムスの適切な維持療法によりdnDSA発生リスク増加を認めないとする報告もある<sup>11,13,14)</sup>。

## [脾]

ステロイドパルス、IVIG、PE、リツキシマブなどが報告されているが、いずれも高いレベルのエビデンスはない。Rangelら<sup>1)</sup>は生検組織中のT-cellカウント数により拒絶の程度をgrading

## C 治療法

し、軽度な場合はステロイドパルスを行い、中-高度な場合は rATG や OKT3 を投与するとしている。また IVIG, PE, リツキシマブも併用される<sup>2,3)</sup>。Flechner ら<sup>4)</sup>は隣腎同時移植 3 例を含む 20 例の腎移植後の AMR においてボルテゾミブを投与し、グラフト生着率は 85%であったと報告している。治療抵抗性の場合エクリズマブが有効であった報告もある<sup>5)</sup>。TCR と AMR の混合タイプの場合 rATG を考慮する<sup>1,6)</sup>。

### [心]

超急性拒絶反応の治療は診断後直ちに(時には手術室内で)開始するべきである。治療法には、①高用量ステロイドの静脈内投与、② PE、③高用量 IVIG、④ rATG、⑤ CNI の静脈内投与および MMF 投与、⑥強心剤および昇圧剤の投与、⑦機械的循環補助が含まれる<sup>1-3)</sup>。なお、腎機能障害を認めたときには、rATG を使用して CNI は控える。術中の心筋内生検で、超急性拒絶反応の診断を確定するべきである。もしこれらすべての治療が奏効しない場合には、緊急の再心臓移植を考慮する。しかし、超急性拒絶反応に対する再心臓移植後の死亡率は高い<sup>1,4)</sup>。

後述の治療は、AMR の際の移植心の抗体関連型障害を治すのに用いられる：①高用量ステロイドの静脈内投与<sup>1)</sup>、②抗胸腺細胞・リンパ球抗体製剤(rATG など)<sup>1-3,5,6)</sup>。後述の治療は、循環血液中の HLA 抗体の量を減らしたり、再活性化を防いだりするときに用いられる：① PE<sup>1,7-13)</sup>、②抗体吸着療法<sup>1,14-16)</sup>、③高用量 IVIG<sup>17-24)</sup>(表 5-7-1)。後述の治療は心拍出量と収縮期血圧を上昇させるために用いられる<sup>1-3)</sup>：①強心剤または昇圧剤の静脈内投与、②機械的循環補助<sup>25-28)</sup>。リツキシマブは、AMR 再発のリスクを減らすために追加することができる<sup>26,29-38)</sup>。AMR が疑われる場合には、心筋生検の評価に、補体分解産物や考えられる抗体に対する免疫組織学的検査を加えて行う<sup>1-4,39,40)</sup>。レシピエント血清中の DSA の有無、力価および特異度をスクリーニングすべきである<sup>1-4)</sup>。治療開始後 1-4 週後に、経過観察のための心筋生検の病理組織学的検査には免疫組織学的検査を加えて行う<sup>1-4)</sup>。

維持免疫抑制療法の調整を考慮してもよい。これには、現在の薬剤の増量、新しい薬剤の追加、または新しい薬剤への変更が含まれる<sup>1-4,41,42)</sup>。全身への抗凝血薬療法は、移植心内の血管内塞

[表5-7-1] AMR の治療の例<sup>2)</sup>

Therapeutic Modality	Dose	Frequency	Duration
Plasmapheresis	1-2 plasma exchanges	Daily Every other day 3 times per week Once weekly	3-5 days 1-2 weeks 1-4 weeks 2-4 weeks
IVIG	100-1,000 mg/kg	1-3 times per week, often given after each plasmapheresis	1-4 weeks
リツキシマブ	375 mg/m <sup>2</sup>	Once weekly	1-4 weeks

IVIG : intravenous immunoglobulin.

([心] 文献 8, 9, 11, 14, 37, 46, 47 より作表)

栓を減少させる<sup>43,44)</sup>。もしこれらすべての治療が奏効しない場合には、緊急の再心臓移植を考慮する。しかし、超急性拒絶反応に対する再心臓移植後の死亡率は高い<sup>1,45)</sup>。

病理組織学的に AMR の所見があっても、移植心機能障害を来していない場合があるが、移植心冠動脈病変や心血管障害による死亡に至ることが知られている。しかし、どのような治療が予後を改善するかはまだ不明であり、無症状の AMR と診断された場合には、維持免疫抑制療法を適正に管理し、頻回のモニターが重要である。

#### [肺]

ランダム化/非ランダム化比較試験はなく、強い科学的根拠は存在しない。したがって現在報告されている肺移植後の AMR に対する治療法は、主に腎移植後 AMR に対する治療成績を参考に、原因となっている抗体の除去や新たな抗体産生の抑制を目的としたさまざまな組み合わせでの治療であるため、確固たる治療プロトコールはない<sup>1-19)</sup>。治療に言及した海外のガイドラインとしては唯一、ISHLT のコンセンサスレポートが 2016 年に発表されている<sup>20)</sup>。その他に 15 のレビューがあるが、科学的根拠が少ないためいずれも妥当な可能性のある治療を示すにとどまっている<sup>21-35)</sup>。具体的な治療は、ステロイドパルス療法に加えて、PE、大量 IVIG、リツキシマブ、ボルテゾミブやカルフィルゾミブ、エクリズマブ、アレムツズマブなどの組み合わせで行われる。他に、体外循環式光化学療法、MMF やエベロリムスへの変更、rATG 投与などが行われることがある。各治療法の適正な組み合わせ、量、回数などを示す科学的根拠はないが、肺移植後の dnDSA の出現は CLAD の増加および生存率の低下と相関があることがメタアナリシスにより示されており、治療の必要性は示唆されている<sup>36)</sup>。また、治療の副作用についての検討は少ないが、上記の治療は感染などによる重篤な副作用の可能性もあるため、将来的には副作用の検討を含めた治療方法の比較試験を行うことが望ましい。さらに、現在のところ前述の治療のほとんどが本邦では保険診療ではなく、治療コストは低くないため、費用対効果の検討も行われるべきである。

#### [小腸]

AMR と ACR の鑑別は前述のごとく困難であるが、C4d 染色や DSA 陽性で組織学的に AMR を疑う場合やステロイドパルス、rATG、OKT3 などによる通常の急性拒絶反応の治療に抵抗性を示す難治性、反復性の拒絶反応に対し、これらの治療に加えリツキシマブ、大量 IVIG、PE、ボルテゾミブ、エクリズマブによる治療が有効であったとする複数の報告を認める<sup>1-6)</sup>。小腸移植の場合には移植後の dnDSA 陽性例が多く、AMR や慢性拒絶反応を来し予後に影響するため、移植前の DSA、HLA 抗体陰性例に対しても rATG などによる導入免疫抑制療法の一環としてリツキシマブなどの感作抑制 (AMR 予防) を実施する施設も少なくない<sup>7,8)</sup>。

これらの治療は確立したものではなく現時点では推奨する根拠に乏しく、小腸移植の拒絶反応の治療薬としての適応承認も現在ないが、DSA 陽性例、AMR 発生例の予後は不良で、慢性拒絶反応への進展やグラフト喪失の原因となり患者の生命予後に影響を及ぼすため、今後、臨床研究

として実施すべきと考えられ、エビデンスの蓄積が期待される。

小腸移植後のMMF、mTOR阻害薬の抗体産生能の減弱(液性免疫の抑制)によるAMRの予防効果に関する根拠は乏しいが、国際小腸移植登録の解析では、シロリムス投与例で長期予後が良好であることが報告されており<sup>9)</sup>、他の臓器移植後と同様に一定の効果を有するものと考えられる。

### 文 献

#### [腎]

- 1) Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, et al. Acute humoral rejection in renal allograft recipients : I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation*. 2001 ; 71 : 652-8. (IV)
- 2) Wan SS, Ying TD, Wyburn K, et al. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation : An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2018 ; 102 : 557-68. (I)
- 3) Lee CY, Lin WC, Wu MS, et al. Repeated cycles of high-dose intravenous immunoglobulin and plasmapheresis for treatment of late antibody-mediated rejection of renal transplants. *J Formos Med Assoc*. 2016 ; 115 : 845-52. (III)
- 4) Nojima M, Yoshimoto T, Nakao A, et al. Combined therapy of deoxyspergualin and plasmapheresis : a useful treatment for antibody-mediated acute rejection after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2005 ; 37 : 930-3. (V)
- 5) Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for the treatment of antibody-mediated renal transplant rejection. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017 ; 31 : 87-95. (I)
- 6) Eskandary F, Regele H, Baumann L, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol*. 2018 ; 29 : 591-605. (I)
- 7) Ghirardo G, Benetti E, Poli F, et al. Plasmapheresis-resistant acute humoral rejection successfully treated with anti-C5 antibody. *Pediatr Transplant*. 2014 ; 18 : E1-5. (V)

#### [肝]

- 1) Paterno F, Shiller M, Tillery G, et al. Bortezomib for acute antibody-mediated rejection in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2012 ; 12 : 2526-31. (IV)
- 2) Lee CF, Eldeen FZ, Chan KM, et al. Bortezomib is effective to treat acute humoral rejection after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012 ; 44 : 529-31. (IV)
- 3) Kim PT, Demetris AJ, O'Leary JG. Prevention and treatment of liver allograft antibody-mediated rejection and the role of the 'two-hit hypothesis'. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016 ; 21 : 209-18. (IV)
- 4) Kheradmand T, Anthony TL, Harland RC, et al. Antibody-mediated rejection in ABO compatible husband to wife living donor liver transplant and review of the literature. *Hum Immunol*. 2014 ; 75 : 578-83. (IV)
- 5) Chan KM, Lee CS, Wu TJ, et al. Clinical perspective of acute humoral rejection after blood type-compatible liver transplantation. *Transplantation*. 2011 ; 91 : e29-30. (IV)
- 6) Wozniak LJ, Naini BV, Hickey MJ, et al. Acute antibody-mediated rejection in ABO-compatible pediatric liver transplant recipients : case series and review of the literature. *Pediatr Transplant*. 2017 ; 21. (IV)
- 7) Flechner SM, Fatica R, Askar M, et al. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. *Transplantation*. 2010 ; 90 : 1486-92. (IV)
- 8) O'Leary JG, Cai J, Freeman R, et al. Proposed Diagnostic Criteria for Chronic Antibody-Mediated Rejection in

Liver Allografts. *Am J Transplant.* 2016 ; 16 : 603-14. (Ⅲ)

- 9) Del Bello A, Congy-Jolivet N, Muscari F, et al. Prevalence, incidence and risk factors for donor-specific anti-HLA antibodies in maintenance liver transplant patients. *Am J Transplant.* 2014 ; 14 : 867-75. (Ⅳ)
- 10) Wilson CH, Agarwal K, Carter V, et al. Late humoral rejection in a compliant ABO-compatible liver transplant recipient. *Transplantation.* 2006 ; 82 : 988-9. (Ⅳ)
- 11) Kaneku H, O'Leary JG, Banuelos N, et al. De novo donor-specific HLA antibodies decrease patient and graft survival in liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013 ; 13 : 1541-8. (Ⅳ)
- 12) Kelly D, Verkade HJ, Rajanayagam J, et al. Late graft hepatitis and fibrosis in pediatric liver allograft recipients : Current concepts and future developments. *Liver Transpl.* 2016 ; 22 : 1593-602. (Ⅳ)
- 13) Del Bello A, Congy-Jolivet N, Muscari F, et al. Prevalence, incidence and risk factors for donor-specific anti-HLA antibodies in maintenance liver transplant patients. *Am J Transplant.* 2014 ; 14 : 867-75. (Ⅳ)
- 14) O'Leary JG, Samaniego M, Barrio MC, et al. The Influence of Immunosuppressive Agents on the Risk of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Production in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation.* 2016 ; 100 : 39-53. (Ⅳ)

[膵]

- 1) Rangel EB, Malheiros DM, de Castro MC, et al. Antibody-mediated rejection (AMR) after pancreas and pancreas-kidney transplantation. *Transpl Int.* 2010 ; 23 : 602-10. (Ⅳ)
- 2) Carbajal R, Karam G, Renaudin K, et al. Specific humoral rejection of a pancreas allograft in a recipient of pancreas after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 ; 22 : 942-4. (Ⅴ)
- 3) Torrealba JR, Odorico J. Antibody-mediated rejection of the pancreas allograft. *Transplantation.* 2009 ; 88 : 292-3. (Ⅴ)
- 4) Flechner SM, Fatica R, Askar M, et al. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. *Transplantation.* 2010 ; 90 : 1486-92. (Ⅳ)
- 5) Biglarnia AR, Nilsson B, Nilsson T, et al. Prompt reversal of a severe complement activation by eculizumab in a patient undergoing intentional ABO-incompatible pancreas and kidney transplantation. *Transpl Int.* 2011 ; 24 : e61-6. (Ⅴ)
- 6) Redfield RR, Kaufman DB, Odorico JS. Redfield RR, Kaufman DB, Odorico JS. Diagnosis and Treatment of Pancreas Rejection. *Curr Transplant Rep.* 2015 ; 2 : 169-75. *Curr Transplant Rep.* 2015 ; 2 : 169-75. (Ⅳ)

[心]

- 1) Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010 ; 29 : 914-56. (Ⅰ)
- 2) Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation : emerging knowledge in diagnosis and management : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015 ; 131 : 1608-39. (Ⅰ)
- 3) Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2011 ; 30 : 252-69. (Ⅰ)
- 4) Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, et al. Heart retransplantation. *Am J Transplant.* 2007 ; 7 : 2075-81. (Ⅰ)
- 5) Hammond ME, Stehlik J, Snow G, et al. Utility of histologic parameters in screening for antibody-mediated rejection of the cardiac allograft : a study of 3,170 biopsies. *J Heart Lung Transplant.* 2005 ; 24 : 2015-21. (Ⅳ)
- 6) Deeb GM, Bolling SF, Steimle CN, et al. A randomized prospective comparison of MALG with OKT3 for rescue therapy of acute myocardial rejection. *Transplantation.* 1991 ; 51 : 180-3. (Ⅱ)
- 7) Nair N, Ball T, Uber PA, Mehra MR. Current and future challenges in therapy for antibody-mediated rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2011 ; 30 : 612-7. (Ⅳ)
- 8) Miller LW, Wesp A, Jennison SH, et al. Vascular rejection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.*

## C 治療法

- 1993 ; 12 : S147-52. (IV)
- 9) Grauhan O, Knosalla C, Ewert R, et al. Plasmapheresis and cyclophosphamide in the treatment of humoral rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2001 ; 20 : 316-21. (IV)
  - 10) Singh N, Pirsch J, Samaniego M. Antibody-mediated rejection : treatment alternatives and outcomes. *Transplant Rev (Orlando)* . 2009 ; 23 : 34-46. (IV)
  - 11) Leech SH, Lopez-Cepero M, LeFor WM, Management of the sensitized cardiac recipient : the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. *Clin Transplant.* 2006 ; 20 : 476-84. (IV)
  - 12) Crespo-Leiro MG, Veiga-Barreiro A, Doménech N, et al. Humoral heart rejection (severe allograft dysfunction with no signs of cellular rejection or ischemia) : incidence, management, and the value of C4d for diagnosis. *Am J Transplant.* 2005 ; 5 : 2560-4. (IV)
  - 13) Wang SS, Chou NK, Ko WJ, et al. Effect of plasmapheresis for acute humoral rejection after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2006 ; 38 : 3692-4. (IV)
  - 14) Rummeler S, Barz D. Plasma Exchange and Immunoabsorption of Patients with Thoracic Organ Transplantation. *Transfus Med Hemother.* 2012 ; 39 : 234-40. (IV)
  - 15) Kaczmarek I, Deutsch MA, Sadoni S, et al. Successful management of antibody-mediated cardiac allograft rejection with combined immunoabsorption and anti-CD20 monoclonal antibody treatment : case report and literature review. *J Heart Lung Transplant.* 2007 ; 26 : 511-5. (V)
  - 16) Hershko AY, Naparstek Y. Removal of pathogenic autoantibodies by immunoabsorption. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 ; 1051 : 635-46. (V)
  - 17) Dalakas MC. Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. *Neurology.* 2002 ; 59 : S13-21. (IV)
  - 18) Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med.* 1992 ; 326 : 107-16. (IV)
  - 19) Singh N, Pirsch J, Samaniego M. Antibody-mediated rejection : treatment alternatives and outcomes. *Transplant Rev (Orlando)* . 2009 ; 23 : 34-46. (IV)
  - 20) Jordan SC, Toyoda M, Vo AA. Intravenous immunoglobulin a natural regulator of immunity and inflammation. *Transplantation.* 2009 ; 88 : 1-6. (IV)
  - 21) Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, Vo AA. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011 ; 11 : 196-202. (IV)
  - 22) Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol.* 2008 ; 26 : 513-33. (IV)
  - 23) Jordan SC, Quartel AW, Czer LS, 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 : 800-5. (IV)
  - 24) Reed EF, Demetris AJ, Hammond E, et al. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant.* 2006 ; 25 : 153-9. (I)
  - 25) Stendahl G, Berger S, Ellis T, et al. Humoral rejection after pediatric heart transplantation : a case report. *Prog Transplant.* 2010 ; 20 : 288-91. (IV)
  - 26) Saito S, Matsumiya G, Fukushima N, et al. Successful treatment of cardiogenic shock caused by humoral cardiac allograft rejection. *Circ J.* 2009 ; 73 : 970-3. (V)
  - 27) Morales DL, Braud BE, Price JF, et al. Use of mechanical circulatory support in pediatric patients with acute cardiac graft rejection. *ASAIO J.* 2007 ; 53 : 701-5. (IV)
  - 28) Kittleson MM, Patel JK, Moriguchi JD, et al. Heart transplant recipients supported with extracorporeal membrane oxygenation : outcomes from a single-center experience. *J Heart Lung Transplant.* 2011 ; 30 : 1250-6. (IV)
  - 29) Garrett HE Jr, Groshart K, Duvall-Seaman D, et al. Treatment of humoral rejection with rituximab. *Ann Thorac Surg.* 2002 ; 74 : 1240-2. (V)

- 30) Garrett HE Jr, Duvall-Seaman D, Helsley B, Groshart K. Treatment of vascular rejection with rituximab in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005 ; 24 : 1337-42. (IV)
- 31) Aranda JM Jr, Scornik JC, Normann SJ, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy for acute cardiac humoral rejection : a case report. *Transplantation*. 2002 ; 73 : 907-10. (V)
- 32) Baran DA, Lubitz S, Alvi S, et al. Refractory humoral cardiac allograft rejection successfully treated with a single dose of rituximab. *Transplant Proc*. 2004 ; 36 : 3164-6. (V)
- 33) Kaczmarek I, Deutsch MA, Sadoni S, et al. Successful management of antibody-mediated cardiac allograft rejection with combined immunoadsorption and anti-CD20 monoclonal antibody treatment : case report and literature review. *J Heart Lung Transplant*. 2007 ; 26 : 511-5. (V)
- 34) Keren A, Hayes HM, O'Driscoll G. Late humoral rejection in a cardiac transplant recipient treated with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Transplant Proc*. 2006 ; 38 : 1520-2. (V)
- 35) Aggarwal A, Pyle J, Hamilton J, Bhat G. Low-dose rituximab therapy for antibody-mediated rejection in a highly sensitized heart-transplant recipient. *Tex Heart Inst J*. 2012 ; 39 : 901-5. (V)
- 36) Hodges AM, Lyster H, McDermott A, et al. Late antibody-mediated rejection after heart transplantation following the development of de novo donor-specific human leukocyte antigen antibody. *Transplantation*. 2012 ; 93 : 650-6. (V)
- 37) Ravichandran AK, Schilling JD, Novak E, et al. Rituximab is associated with improved survival in cardiac allograft patients with antibody-mediated rejection : a single center review. *Clin Transplant*. 2013 ; 27 : 961-7. (IV)
- 38) Bierl C, Miller B, Prak EL, et al. Antibody-mediated rejection in heart transplant recipients : potential efficacy of B-cell depletion and antibody removal. *Clin Transpl*. 2006 : 489-96. (IV)
- 39) Crespo-Leiro MG, Veiga-Barreiro A, Doménech N, et al. Humoral heart rejection (severe allograft dysfunction with no signs of cellular rejection or ischemia) : incidence, management, and the value of C4d for diagnosis. *Am J Transplant*. 2005 ; 5 : 2560-4. (IV)
- 40) Rodriguez ER, Skojec DV, Tan CD, et al. Antibody-mediated rejection in human cardiac allografts : evaluation of immunoglobulins and complement activation products C4d and C3d as markers. *Am J Transplant*. 2005 ; 5 : 2778-85. (IV)
- 41) Rose ML, Smith J, Dureau G, et al. Mycophenolate mofetil decreases antibody production after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2002 ; 21 : 282-5. (IV)
- 42) Heidt S, Roelen DL, Eijssink C, et al. Effects of immunosuppressive drugs on purified human B cells : evidence supporting the use of MMF and rapamycin. *Transplantation*. 2008 ; 86 : 1292-300. (IV)
- 43) Arbustini E, Roberts WC. Morphological observations in the epicardial coronary arteries and their surroundings late after cardiac transplantation (allograft vascular disease) *Am J Cardiol*. 1996 ; 78 : 814-20. (IV)
- 44) Fishbein MC, Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection : etiology, diagnosis, and therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2004 ; 19 : 166-9. (IV)
- 45) Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, et al. Heart retransplantation. *Am J Transplant*. 2007 ; 7 : 2075-81. (IV)
- 46) Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, et al. Humoral rejection in cardiac transplantation : risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant*. 2003 ; 22 : 58-69. (IV)
- 47) Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2004 ; 4 : 1033-41. (I)

## 【肺】

- 1) Baskaran G, Tiriveedhi V, Ramachandran S, et al. Efficacy of extracorporeal photopheresis in clearance of antibodies to donor-specific and lung-specific antigens in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2014 ; 33 : 950-6. (IV)
- 2) Daoud AH, Betensley AD. Diagnosis and treatment of antibody mediated rejection in lung transplantation : a

## C 治療法

- retrospective case series. *Transpl Immunol.* 2013 ; 28 : 1-5. (IV)
- 3) Ensor CR, Yousem SA, Marrari M, et al. Proteasome Inhibitor Carfilzomib–Based Therapy for Antibody–Mediated Rejection of the Pulmonary Allograft : Use and Short–Term Findings. *Am J Transplant.* 2017 ; 17 : 1380–8. (IV)
  - 4) Hachem RR, Yusem RD, Meyers BF, et al. Anti–human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody–directed therapy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2010 ; 29 : 973–80. (IV)
  - 5) Ius F, Sommer W, Kieneke D, et al. IgM–Enriched Human Intravenous Immunoglobulin–Based Treatment of Patients With Early Donor Specific Anti–HLA Antibodies After Lung Transplantation. *Transplantation.* 2016 ; 100 : 2682–92. (IV)
  - 6) Ius F, Sommer W, Tudorache I, et al. Preemptive treatment with therapeutic plasma exchange and rituximab for early donor–specific antibodies after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015 ; 34 : 50–8. (IV)
  - 7) Jackups R Jr, Canter C, Sweet SC, et al. Measurement of donor–specific HLA antibodies following plasma exchange therapy predicts clinical outcome in pediatric heart and lung transplant recipients with antibody–mediated rejection. *J Clin Apher.* 2013 ; 28 : 301–8. (IV)
  - 8) Kauke T, Kneidinger N, Martin B, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome due to donor–specific HLA–antibodies. *Tissue Antigens.* 2015 ; 86 : 178–85. (IV)
  - 9) Kim M, Townsend KR, Wood IG, et al. Impact of pretransplant anti–HLA antibodies on outcomes in lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 ; 189 : 1234–9. (IV)
  - 10) Le Pavec J, Suberbielle C, Lamrani L, et al. De–novo donor–specific anti–HLA antibodies 30 days after lung transplantation are associated with a worse outcome. *J Heart Lung Transplant.* 2016 ; 35 : 1067–77. (IV)
  - 11) Lobo LJ, Aris RM, Schmitz J, Neuringer IP. Donor–specific antibodies are associated with antibody–mediated rejection, acute cellular rejection, bronchiolitis obliterans syndrome, and cystic fibrosis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013 ; 32 : 70–7. (IV)
  - 12) Otani S, Davis AK, Cantwell L, et al. Evolving experience of treating antibody–mediated rejection following lung transplantation. *Transpl Immunol.* 2014 ; 31 : 75–80. (IV)
  - 13) Reinsmoen NL, Mirocha J, Ensor CR, et al. A 3–Center Study Reveals New Insights Into the Impact of Non–HLA Antibodies on Lung Transplantation Outcome. *Transplantation.* 2017 ; 101 : 1215–21. (IV)
  - 14) Roux A, Bendib Le Lan I, Holifanjaniaina S, et al. Antibody–Mediated Rejection in Lung Transplantation : Clinical Outcomes and Donor–Specific Antibody Characteristics. *Am J Transplant.* 2016 ; 16 : 1216–28. (IV)
  - 15) Safavi S, Robinson DR, Soresi S, et al. De novo donor HLA–specific antibodies predict development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014 ; 33 : 1273–81. (IV)
  - 16) Tikkanen JM, Singer LG, Kim SJ, et al. De Novo DQ Donor–Specific Antibodies Are Associated with Chronic Lung Allograft Dysfunction after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 ; 194 : 596–606. (IV)
  - 17) Vacha M, Chery G, Hulbert A, et al. Antibody depletion strategy for the treatment of suspected antibody–mediated rejection in lung transplant recipients : Does it work? *Clin Transplant.* 2017 ; 31. (IV)
  - 18) Verleden SE, Vanaudenaerde BM, Emonds MP, et al. Donor–specific and–nonspecific HLA antibodies and outcome post lung transplantation. *Eur Respir J.* 2017 ; 50. pii : 1701248. (IV)
  - 19) Witt CA, Gaut JP, Yusem RD, et al. Acute antibody–mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013 ; 32 : 1034–40. (IV)
  - 20) Levine DJ, Glanville AR, Aboyoum C, et al. Antibody–mediated rejection of the lung : A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2016 ; 35 : 397–406. ( I )
  - 21) Benzimra M, Calligaro GL, Glanville AR. Acute rejection. *J Thorac Dis.* 2017 ; 9 : 5440–57. (IV)
  - 22) Campbell P. Clinical relevance of human leukocyte antigen antibodies in liver, heart, lung and intestine transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013 ; 18 : 463–9. (IV)
  - 23) Everly MJ. Update on Alloantibodies in Solid Organ Transplantation. *Clin Transpl.* 2014 : 125–9. (IV)
  - 24) Glanville AR. Antibody–mediated rejection in lung transplantation : myth or reality? *J Heart Lung Transplant.*

- 2010 ; 29 : 395-400. (IV)
- 25) Hachem R. Antibody-Mediated Lung Transplant Rejection. *Curr Respir Care Rep.* 2012 ; 1 : 157-61. (IV)
- 26) Hachem RR. Lung allograft rejection : diagnosis and management. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009 ; 14 : 477-82. (IV)
- 27) Hachem RR. Humoral responses after lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016 ; 21 : 267-71. (IV)
- 28) Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, Vo AA. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011 ; 11 : 196-202. (IV)
- 29) Kulkarni HS, Bemiss BC, Hachem RR. Antibody-mediated Rejection in Lung Transplantation. *Curr Transplant Rep.* 2015 ; 2 : 316-23. (IV)
- 30) Martinu T, Chen DF, Palmer SM. Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Proc Am Thorac Soc.* 2009 ; 6 : 54-65. (IV)
- 31) Martinu T, Howell DN, Palmer SM. Acute cellular rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010 ; 31 : 179-88. (IV)
- 32) Martinu T, Pavlisko EN, Chen DF, Palmer SM. Acute allograft rejection : cellular and humoral processes. *Clin Chest Med.* 2011 ; 32 : 295-310. (IV)
- 33) McManigle W, Pavlisko EN, Martinu T. Acute cellular and antibody-mediated allograft rejection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013 ; 34 : 320-35. (IV)
- 34) Westall GP, Paraskeva MA, Snell GI. Antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant.* 2015 ; 20 : 492-7. (IV)
- 35) Westall GP, Snell GI. Antibody-mediated rejection in lung transplantation : fable, spin, or fact? *Transplantation.* 2014 ; 98 : 927-30. (IV)
- 36) Courtwright A, Diamond JM, Wood I, et al. Detection and clinical impact of human leukocyte antigen antibodies in lung transplantation : A systematic review and meta-analysis. *HLA.* 2018 ; 91 : 102-11. (III)

#### [小腸]

- 1) Petit LM, Rabant M, Canioni D, et al. Impacts of donor-specific anti-HLA antibodies and antibody-mediated rejection on outcomes after intestinal transplantation in children. *Pediatr Transplant.* 2017 ; 21. (IV)
- 2) Fan J, Tryphonopoulos P, Tekin A, et al. Eculizumab Salvage Therapy for Antibody-Mediated Rejection in a Desensitization-Resistant Intestinal Re-Transplant Patient. *Am J Transplant.* 2015 ; 15 : 1995-2000. (V)
- 3) Fujiwara S, Wada M, Kudo H, et al. Effectiveness of Bortezomib in a Patient With Acute Rejection Associated With an Elevation of Donor-Specific HLA Antibodies After Small-Bowel Transplantation : Case Report. *Transplant Proc.* 2016 ; 48 : 525-7. (V)
- 4) Island ER, Gonzalez-Pinto IM, Tsai HL, et al. Successful treatment with bortezomib of a refractory humoral rejection of the intestine after multivisceral transplantation. *Clin Transpl.* 2009 : 465-9. (V)
- 5) Gerlach UA, Schoenemann C, Lachmann N, et al. Salvage therapy for refractory rejection and persistence of donor-specific antibodies after intestinal transplantation using the proteasome inhibitor bortezomib. *Transpl Int.* 2011 ; 24 : e43-5. (V)
- 6) Wu GS, Zhao QC, Li ZS, et al. Successful Rescue of Late-onset Antibody-mediated Rejection 12 Years After Living-donor Intestinal Transplantation : A Case Report. *Transplant Proc.* 2017 ; 49 : 232-6. (V)
- 7) Kubal C, Mangus R, Saxena R, et al. Prospective Monitoring of Donor-specific Anti-HLA Antibodies After Intestine/Multivisceral Transplantation : Significance of De Novo Antibodies. *Transplantation.* 2015 ; 99 : e49-56. (IV)
- 8) Cai J, Wu G, Qing A, et al. Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients 2014 Data Report : Intestine. *Clin Transpl.* 2014 : 33-47. (IV)
- 9) Grant D, Abu-Elmagd K, Mazariegos G, et al. Intestinal transplant registry report : global activity and trends. *Am J Transplant.* 2015 ; 15 : 210-9. (IV)



## 抗体関連型拒絶反応の治療評価 はどうすべきか

### ステートメント

- ◆ **【臓器共通】** 生検と DSA の MFI など で評価することが推奨される。  
..... **推奨グレードC1**  
 なお、臨床症状、血液検査結果などもあわせて総合的に評価すべきである。
- ▶ **【腎】** AMR に対して治療を行った後は、移植腎生検と DSA の検索を行い、治療効果を評価するべきである。..... **推奨グレードC1**
- ▶ **【肝】** AMR の治療評価は、臨床症状、肝逸脱酵素を含む血液検査結果、病理組織所見、DSA 値を治療指標として総合的に判断する。..... **推奨グレードC1**
- ▶ **【脾】** AMR の治療評価は、移植脾生検や HLA 抗体測定が推奨される。  
..... **推奨グレードC1**
- ▶ **【心】** 定期的な心臓超音波検査、右心カテーテル検査と心筋生検、および HLA 抗体検査と心筋生検で総合的に評価する。..... **推奨グレードC1**
- ▶ **【肺】** AMR の治療評価は、臨床症状、画像所見、呼吸機能検査結果などを含めて、総合的に行う。HLA 抗体測定による MFI の減少や消失も有用な治療指標となり、長期的には CLAD 発症や生存期間によっても評価される。  
..... **推奨グレードC1**
- ▶ **【小腸】** AMR の診断と同様、AMR の治療評価は困難であるが、生検組織所見の改善、C4d 染色所見および DSA の低下あるいは消失により評価される。  
..... **推奨グレードC1**

## 解説

## [腎]

AMR に対して治療を行った後は、再生検および DSA の測定を行い、治療効果を評価すべきである。また DSA 陽性例に対しては治療後に DSA が減量したものは予後良好となる可能性が示唆されている<sup>1)</sup>。

## [肝]

AMR の治療評価に関し明確な記述は見当たらない<sup>1-4)</sup>。血液検査による肝機能異常を認める AMR の場合、肝逸脱酵素の改善は治療評価項目として妥当と思われる。また同時に、肝生検による病理組織学的評価や preformed DSA 値の評価も必要である。特に、肝機能異常を認めない cAMR では、この2つの検査結果が重要となる。

## [膵]

膵移植における AMR の治療評価方法については現在明らかになっていない。

アミラーゼ/リパーゼ高値の AMR では、アミラーゼ/リパーゼのモニタリングを実施し、治療介入後にアミラーゼ/リパーゼが正常化しない場合に、膵グラフト生検を再度実施し、AMR の所見があれば追加の抗 B 細胞治療を行うとの意見がある<sup>1)</sup>。

このように欧米では拒絶反応に対する治療評価方法として、移植膵生検を推奨している<sup>2,3)</sup>。しかし、本邦ではいまだ多くの施設で侵襲性を考慮し、移植膵生検を施行していない。膵移植の約 80% は膵腎同時移植であり、腎移植に準ずると、HLA 抗体測定で定期的なモニタリングを継続することが推奨される<sup>4,5)</sup>。

## [心]

AMR の治療後、定期的に心臓超音波検査、右心カテーテル検査と心筋生検、および HLA 抗体検査を行い、左室駆出率、血行動態の正常化、DSA の陰性化と心筋生検で病理組織学的に AMR の陰性化を認めれば、治癒したと考えられる<sup>1-4)</sup> (ただし、AMR により心筋細胞・血管内皮細胞の傷害や心筋細胞壊死を来しているため、遠隔期に拡張障害や移植心冠動脈病変を来す可能性はある)。基本的に移植心機能障害が改善するまで、治療を続行する。

移植心機能障害が改善した場合には、DSA の陰性化と心筋生検での病理組織学的な AMR が陰性化しない場合でも、ほぼ治癒したと考えて、経過観察をすることが多い<sup>5,6)</sup>。

AMR による心筋障害が高度で、左室駆出率の正常化、血行動態の正常化がみられない場合には、再度前述の AMR の治療を行い<sup>1-3,6)</sup>、それでも効果のない場合は、photopheresis<sup>7,8)</sup>を考慮するが、エビデンスはまだ少ない。

## [肺]

これまで、肺移植後の AMR に対するガイドラインは 2016 年の ISHLT コンセンサスレポートのみである<sup>1)</sup>。それ以外に、ケースレポートやケースシリーズの報告がみられるが、ランダム化

## C 治療法

比較試験は存在しない<sup>2-6)</sup>。また、AMR 診断後の治療についても、PE、大量 IVIG、リツキシマブなど多彩であり、治療成績はこれらに影響される可能性が高い。

診断には免疫組織学的手法として C4d の検出が用いられることがあるが、肺の場合、AMR に対する感度が低いため、診断的意義は議論の余地があるであろう。2010 年の Hachem ら<sup>7)</sup>の前向き研究の報告によると、術後定期的に HLA 抗体の測定を行い、約半数に DSA を認めた。その後、大量 IVIG などの治療を行い、うち約 60% の症例で DSA が消失し、かつこれらの消失例では残存例に比して CLAD の一重型である BO の回避率がより高かった。他の報告例でも、治療により DSA が消失することや<sup>8-10)</sup>、DSA の MFI と臨床症状の改善が相関したと報告されており<sup>3)</sup>、DSA のモニタリングは治療効果を評価しうる可能性を示唆している。

AMR は CLAD と関連しており<sup>11-13)</sup>、extracorporeal photopheresis 施行後 1 年の 1 秒量低下を 63% 低下させた報告や<sup>14)</sup>、呼吸機能で評価を行っている報告例が多い<sup>7,15)</sup>。治療後の呼吸機能測定は有効である。

以上から、治療評価については、明確な指針を報告しているものはないものの、一般的な呼吸苦などの臨床所見や画像所見、呼吸機能検査結果における臨床症状が主要な評価項目となる。また、DSA titer の減少、消失を治療指標とするものもあり、HLA 抗体の測定も治療評価となりうる。長期的には呼吸機能検査による CLAD 発症や生存期間によっても評価されている。

### [小腸]

AMR の治療における確立した評価法はないが、前述のリツキシマブ、ボルテゾミブ、エクリズマブなどによる治療の報告において、生検組織所見の改善、正常化、C4d 染色所見の減弱、DSA 抗体価の低下あるいは消失を認めている。治療が奏効しない場合には拒絶反応によるグラフト機能喪失、慢性拒絶反応への進展、グラフト摘出、感染症などによる患者死亡に至る<sup>1)</sup>。

## 文献

### [腎]

- 1) Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2009 ; 9 : 1099-107. (Ⅲ)

### [肝臓]

- 1) Kheradmand T, Anthony TL, Harland RC, et al. Antibody-mediated rejection in ABO compatible husband to wife living donor liver transplant and review of the literature. *Hum Immunol.* 2014 ; 75 : 578-83. (Ⅳ)
- 2) Paterno F, Shiller M, Tillery G, et al. Bortezomib for acute antibody-mediated rejection in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012 ; 12 : 2526-31. (Ⅳ)
- 3) Chan KM, Lee CS, Wu TJ, et al. Clinical perspective of acute humoral rejection after blood type-compatible liver transplantation. *Transplantation.* 2011 ; 91 : e29-30. (Ⅳ)
- 4) Kim PT, Demetris AJ, O'Leary JG. Prevention and treatment of liver allograft antibody-mediated rejection and the role of the 'two-hit hypothesis'. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016 ; 21 : 209-18. (Ⅳ)

## [膵]

- 1) Redfield RR, Kaufman DB, Odorico JS. Diagnosis and Treatment of Pancreas Rejection. *Curr Transplant Rep.* 2015 ; 2 : 169-75. (Ⅵ)
- 2) Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013 ; 95 : 19-47. (Ⅰ)
- 3) Troxell ML, Koslin DB, Norman D, et al. Pancreas allograft rejection : analysis of concurrent renal allograft biopsies and posttherapy follow-up biopsies. *Transplantation.* 2010 ; 90 : 75-84. (Ⅳ)
- 4) Drachenberg CB, Torrealba JR, Nankivell BJ, et al. Guidelines for the diagnosis of antibody-mediated rejection in pancreas allografts—updated Banff grading schema. *Am J Transplant.* 2011 ; 11 : 1792-802. (Ⅰ)
- 5) Morath C, Opelz G, Zeier M, Süsal C. Clinical relevance of HLA antibody monitoring after kidney transplantation. *J Immunol Res.* 2014 ; 2014 : 845040. (Ⅲ)

## [心]

- 1) Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010 ; 29 : 914-56. (Ⅰ)
- 2) Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation : emerging knowledge in diagnosis and management : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015 ; 131 : 1608-39. (Ⅰ)
- 3) Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2011 ; 30 : 252-69. (Ⅰ)
- 4) Patel JK, Kittleson M, Kobashigawa JA. Cardiac allograft rejection. *Surgeon.* 2011 ; 9 : 160-7. (Ⅳ)
- 5) Kobashigawa JA, Patel JK, Kittleson MM, et al. The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation. *Clin Transplant.* 2011 ; 25 : E61-7. (Ⅳ)
- 6) Kittleson MM, Kobashigawa JA. Antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012 ; 17 : 551-7. (Ⅳ)
- 7) Barr ML, Meiser BM, Eisen HJ, et al. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. Photopheresis Transplantation Study Group. *N Engl J Med.* 1998 ; 339 : 1744-51. (Ⅴ)
- 8) Kirklin JK, Brown RN, Huang ST, et al. Rejection with hemodynamic compromise : objective evidence for efficacy of photopheresis. *J Heart Lung Transplant.* 2006 ; 25 : 283-8. (Ⅴ)

## [肺]

- 1) Levine DJ, Glanville AR, Abouyou C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung : A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2016 ; 35 : 397-406. (Ⅰ)
- 2) Roux A, Bendib Le Lan I, Holifanjaniaina S, et al. Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation : Clinical Outcomes and Donor-Specific Antibody Characteristics. *Am J Transplant.* 2016 ; 16 : 1216-28. (Ⅳ)
- 3) Jackups R Jr, Canter C, Sweet SC, et al. Measurement of donor-specific HLA antibodies following plasma exchange therapy predicts clinical outcome in pediatric heart and lung transplant recipients with antibody-mediated rejection. *J Clin Apher.* 2013 ; 28 : 301-8. (Ⅳ)
- 4) Hayes D Jr, DiPaola N, Baker PB, et al. Antibody-mediated rejection in a lung transplant recipient after acute stroke. *Transpl Immunol.* 2012 ; 27 : 171-4. (Ⅳ)
- 5) Lobo LJ, Aris RM, Schmitz J, Neuringer IP. Donor-specific antibodies are associated with antibody-mediated rejection, acute cellular rejection, bronchiolitis obliterans syndrome, and cystic fibrosis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013 ; 32 : 70-7. (Ⅳ)
- 6) Witt CA, Gaut JP, Yusen RD, et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013 ; 32 : 1034-40. (Ⅳ)
- 7) Hachem RR, Yusen RD, Meyers BF, et al. Anti-human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody-directed therapy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2010 ; 29 : 973-80. (Ⅳ)

- 8) Daoud AH, Betensley AD. Diagnosis and treatment of antibody mediated rejection in lung transplantation : a retrospective case series. *Transpl Immunol.* 2013 ; 28 : 1-5. (IV)
- 9) Ius F, Sommer W, Kieneke D, et al. IgM-Enriched Human Intravenous Immunoglobulin-Based Treatment of Patients With Early Donor Specific Anti-HLA Antibodies After Lung Transplantation. *Transplantation.* 2016 ; 100 : 2682-92. (IV)
- 10) Ius F, Sommer W, Tudorache I, et al. Preemptive treatment with therapeutic plasma exchange and rituximab for early donor-specific antibodies after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015 ; 34 : 50-8. (IV)
- 11) Kauke T, Kneidinger N, Martin B, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome due to donor-specific HLA-antibodies. *Tissue Antigens.* 2015 ; 86 : 178-85. (IV)
- 12) Le Pavec J, Suberbielle C, Lamrani L, et al. De-novo donor-specific anti-HLA antibodies 30 days after lung transplantation are associated with a worse outcome. *J Heart Lung Transplant.* 2016 ; 35 : 1067-77. (IV)
- 13) Roux A, Bendib Le Lan I, Holifanjaniaina S, et al. Characteristics of Donor-Specific Antibodies Associated With Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation. *Front Med (Lausanne) .* 2017 ; 4 : 155. (IV)
- 14) Baskaran G, Tiriveedhi V, Ramachandran S, et al. Efficacy of extracorporeal photopheresis in clearance of antibodies to donor-specific and lung-specific antigens in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2014 ; 33 : 950-6. (IV)
- 15) Ensor CR, Yousem SA, Marrari M, et al. Proteasome Inhibitor Carfilzomib-Based Therapy for Antibody-Mediated Rejection of the Pulmonary Allograft : Use and Short-Term Findings. *Am J Transplant.* 2017 ; 17 : 1380-8. (IV)

### [小腸]

- 1) Abu-Elmagd KM, Wu G, Costa G, et al. Preformed and de novo donor specific antibodies in visceral transplantation : long-term outcome with special reference to the liver. *Am J Transplant.* 2012 ; 12 : 3047-60. (III)

CQ  
5-9

## 抗体関連型拒絶反応の治療評価時期はいつがよいのか

## ステートメント

- ◆ **【臓器共通】** 治療効果を評価する時期に関する一定の見解はないが、定期的に評価を行うことが望ましい。……………推奨グレード**C1**  
治療後1ヵ月、3ヵ月、半年とする報告もある。
- ▶ **【腎】** 治療効果を評価する時期に関する一定の見解はないが、定期的に評価を行うことが望ましい。……………推奨グレード**C1**
- ▶ **【肝】** 治療後効果判定の評価時期に関し定まったものはなく、明確なコンセンサスはない。……………推奨グレード**C1**
- ▶ **【脾】** 脾移植におけるAMRの治療評価時期については、移植脾生検やHLA抗体測定を治療後1ヵ月後に施行することが推奨される。  
……………推奨グレード**C1**
- ▶ **【心】** 左室駆出率の正常化、血行動態の正常化、DSAの陰性化と心筋生検で病理組織学的にAMRの陰性化を確認するまで、治療評価は継続する。  
……………推奨グレード**B**
- ▶ **【肺】** AMR治療後の効果判定を評価する時期について、明確なコンセンサスはない。臨床症状以外の評価項目としてはDSAの再確認やそのMFIでの評価が行われるが、多くの場合、治療後3ヵ月から半年の時期に評価が行われている。……………推奨グレード**C1**
- ▶ **【小腸】** AMRの明確な診断基準は定まっておらず、したがって治療評価時期はいつがよいのかは確定していない。しかしながら、治療後も定期的なDSAスクリーニング、プロトコル生検を行うことが推奨されると思われる。  
……………推奨グレード**C1**

## C 治療法

### 解説

#### [腎]

AMR に対する治療評価時期に関して一定の見解はない。海外で AMR 初回治療から 3-12 週以内に DSA の検索と移植腎生検を行うことが推奨されているがエビデンスレベルに乏しく<sup>1)</sup>、今後の研究が待たれる。

#### [肝]

血液検査上の肝機能評価に関しては、治療期間中可能な限り連日測定し評価を行うことで問題ないと思われる。しかし、aAMR の場合、数時間で著しく悪化する可能性が高く、AMR を疑った場合、最初は 6-12 時間間隔で採血検査を行っても過剰ではないと思われる<sup>1)</sup>。肝生検による病理組織学的評価については、治療開始早期の段階では 1-2 週間の間隔で評価を行っている<sup>2-4)</sup>。治療後評価としての DSA 検査時期に関しての明確な記述は見当たらない。

#### [脾]

AMR の治療評価時期については、欧米では移植脾生検を治療後 1 ヶ月後に施行することを推奨している<sup>1,2)</sup>。しかし、本邦では脾グラフト生検を施行している施設は少なく、侵襲性を考慮すると患者評価方法として今のところは一般的ではない。脾移植の約 80% は脾腎同時移植であり、腎移植に準ずると、HLA 抗体で評価を行う場合は治療後 1 ヶ月後に HLA 抗体を再評価するとともに定期的なモニタリングを継続することが推奨される<sup>3,4)</sup>。

#### [心]

AMR の治療後は、定期的に心臓超音波検査、右心カテーテル検査と心筋生検、および HLA 抗体検査を行い、左室駆出率の正常化、血行動態の正常化、DSA の陰性化と心筋生検で病理組織学的に AMR の陰性化を確認するまで、治療評価は継続する<sup>1-3)</sup>。移植心機能障害を認める間は、改善するまで 1-3 日ごとに心臓超音波検査を行い、治療法を検討する<sup>1-3)</sup>。移植心機能障害の改善を認めてきたときには、10-14 日後に右心カテーテル検査と心筋生検を行い、血行動態と心筋組織の病理組織学的所見(C4d, C3d および CD68 などの免疫組織学的な検査も行う)を確認する<sup>1-3)</sup>。

DSA 検査は、当初、週に 2-3 回行い、治療効果が認められれば回数を減らす、陰性化されるまで継続する<sup>1-3)</sup>。なお、リツキシマブを使用した場合には、定期的にリンパ球分画も測定する<sup>1-3)</sup>。

#### [肺]

AMR の診断には、DSA の検出や TBLB (trans-bronchial lung biopsy) の検体による C4d の検出が用いられるが、C4d の AMR に対する感度が低いことや肺生検のリスクから、DSA の存在が有用な情報となる。AMR の治療方法はさまざま存在するが、多くの場合にはステロイドパルス療法や PE、大量 IVIG に加えて、リツキシマブの投与などが行われる。治療効果は、総合的な臨

床症状をもとに評価されるが、その評価時期について国際的に定まったコンセンサスはない。しかし、臨床症状に改善がみられた場合であっても、少なくとも治療後3ヵ月程度の経過観察は必要であろう。治療効果の評価として、3ヵ月後にDSAが減少していることを確認し、6ヵ月後にDSAが消失したという報告がある<sup>1)</sup>。また施設のプロトコールにしたがってAMRの治療を行い、6ヵ月後にDSAが消失する割合は27.7%であったという報告も認められる<sup>2)</sup>。DSAのMFIが1,000以上でDSAが陽性と評価されることが多いが、呼吸機能の低下がないAMR陰性において経過観察を行う場合でも、6ヵ月ごとのDSAの検査が推奨される<sup>2,3)</sup>。なお、DSAが消失したと判定されるMFIは1,000以下と定義されることが多い<sup>2)</sup>。

#### [小腸]

明確な診断基準が確立しておらず、したがって治療評価時期はいつがよいのかは確定していないのが現状である<sup>1)</sup>。しかしながら、小腸および腹腔内多臓器移植でも、急性拒絶反応の発生頻度が高く、さらにクロスマッチ陽性かつDSA陽性例、術後dnDSA陽性症例において重度拒絶反応の発生率およびグラフト不全率が上昇することから、AMRには注意が必要である<sup>2)</sup>。腹腔内多臓器移植後にPRA、DSAの上昇を認めAMRと診断しボルテゾミブの治療を行った症例報告においては、治療介入開始後3-4日ごとにPRA、DSAの測定を行い、治療効果の評価をしていた施設があった<sup>3)</sup>。その一方で、小腸単独移植後のDSA、non-DSAの高値を認めボルテゾミブ投与後6週目にfollow upの測定を行っていた施設もあり<sup>4)</sup>、PRA、DSA、non-DSAの測定による治療評価の至適なタイミングに関して論拠となる報告がほぼ症例報告に限られることからコンセンサスの形成は困難である。現状においては、2013年に発表された移植におけるHLA抗体/non-HLA抗体の取り扱いに関するガイドライン<sup>5)</sup>に準じ、術前、術後のPRA、DSA、non-DSAのスクリーニング、および生検を組み合わせる行うことが推奨されると思われる。

#### 文献

##### [腎]

- 1) Parajuli S, Mandelbrot DA, Muth B, et al. Rituximab and Monitoring Strategies for Late Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Transplant Direct*. 2017 ; 3 : e227. (Ⅲ)

##### [肝]

- 1) Kheradmand T, Anthony TL, Harland RC, et al. Antibody-mediated rejection in ABO compatible husband to wife living donor liver transplant and review of the literature. *Hum Immunol*. 2014 ; 75 : 578-83. (Ⅳ)
- 2) Paterno F, Shiller M, Tillery G, et al. Bortezomib for acute antibody-mediated rejection in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2012 ; 12 : 2526-31. (Ⅳ)
- 3) Chan KM, Lee CS, Wu TJ, et al. Clinical perspective of acute humoral rejection after blood type-compatible liver transplantation. *Transplantation*. 2011 ; 91 : e29-30. (Ⅳ)
- 4) Kim PT, Demetris AJ, O'Leary JG. Prevention and treatment of liver allograft antibody-mediated rejection and the role of the 'two-hit hypothesis'. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016 ; 21 : 209-18. (Ⅳ)

##### [膵]

- 1) Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013 ; 95 : 19-47. ( I )
- 2) Troxell ML, Koslin DB, Norman D, et al. Pancreas allograft rejection : analysis of concurrent renal allograft biopsies and posttherapy follow-up biopsies. *Transplantation*. 2010 ; 90 : 75-84. ( IV )
- 3) Drachenberg CB, Torrealba JR, Nankivell BJ, et al. Guidelines for the diagnosis of antibody-mediated rejection in pancreas allografts—updated Banff grading schema. *Am J Transplant*. 2011 ; 11 : 1792-802. ( I )
- 4) Morath C, Opelz G, Zeier M, Süsal C. Clinical relevance of HLA antibody monitoring after kidney transplantation. *J Immunol Res*. 2014 ; 2014 : 845040. ( III )

### [心]

- 1) Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010 ; 29 : 914-56. ( I )
- 2) Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation : emerging knowledge in diagnosis and management : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 ; 131 : 1608-39. ( I )
- 3) Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011 ; 30 : 252-69. ( I )

### [肺]

- 1) Stuckey LJ, Kamoun M, Chan KM. Lung transplantation across donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies : utility of bortezomib therapy in early graft dysfunction. *Ann Pharmacother*. 2012 ; 46 : e2. ( IV )
- 2) Vacha M, Chery G, Hulbert A, et al. Antibody depletion strategy for the treatment of suspected antibody-mediated rejection in lung transplant recipients : Does it work? *Clin Transplant*. 2017 ; 31. ( IV )
- 3) Roux A, Bendib Le Lan I, Holifanjaniaina S, et al. Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation : Clinical Outcomes and Donor-Specific Antibody Characteristics. *Am J Transplant*. 2016 ; 16 : 1216-28. ( IV )

### [小腸]

- 1) Sudan D. The current state of intestine transplantation : indications, techniques, outcomes and challenges. *Am J Transplant*. 2014 ; 14 : 1976-84. ( I )
- 2) Wu GS, Cruz RJ Jr, Cai JC. Acute antibody-mediated rejection after intestinal transplantation. *World J Transplant*. 2016 ; 6 : 719-28. ( IV )
- 3) Island ER, Gonzalez-Pinto IM, Tsai HL, et al. Successful treatment with bortezomib of a refractory humoral rejection of the intestine after multivisceral transplantation. *Clin Transpl*. 2009 : 465-9. ( V )
- 4) Gerlach UA, Schoenemann C, Lachmann N, et al. Salvage therapy for refractory rejection and persistence of donor-specific antibodies after intestinal transplantation using the proteasome inhibitor bortezomib. *Transpl Int*. 2011 ; 24 : e43-5. ( V )
- 5) Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013 ; 95 : 19-47. ( I )

## D non-DSA, non-HLA 抗体陽性への対応

CQ  
5-10

### non-DSA や non-HLA 抗体陽性に治療介入は必要か

#### ステートメント

- ◆ **【臓器共通】** non-DSA や non-HLA 抗体陽性例への治療介入は、推奨するエビデンスはなく明確なコンセンサスはない。

..... 推奨グレードC1

ただし治療介入が不必要という明らかなエビデンスもない。心臓移植では治療介入を考慮する。

- ▶ **【腎】** 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。non-HLA 抗体に関する治療介入の有効性についても一定の見解が得られていない。どちらも臨床に則した慎重な経過観察が必要である。

..... 推奨グレードC1

- ▶ **【肝】** non-DSA や non-HLA 抗体陽性例への治療介入は、推奨するエビデンスはなく明確なコンセンサスはない。

..... 推奨グレードC1

- ▶ **【脾】** non-DSA 抗体の急性拒絶やグラフト喪失への影響は否定的であり、治療介入の必要はないと考えられる。一方、non-HLA 抗体の急性拒絶やグラフト喪失への影響は不明であるが、腎移植に準じて考慮されるべきである。

..... 推奨グレードC1

- ▶ **【心】** non-HLA 抗体が検出され、移植心機能障害を認め、病理組織学的に AMR の所見を認めた場合には AMR と診断し治療介入を行う。

..... 推奨グレードC1

## D non-DSA, non-HLA 抗体陽性への対応

- ▶ **[肺]** non-DSA 抗体陽性例や non-HLA 抗体陽性への治療介入は、行うことを考慮してもよいが十分な科学的根拠がない。……………推奨グレード**C1**
- ▶ **[小腸]** 小腸移植・腹腔内多臓器移植における non-DSA や non-HLA 抗体陽性例の報告は非常に少ないものの、報告例ではいずれも AMR の診断にてステロイド、PE、抗体製剤による治療介入が施行されていることから少なくとも治療介入が不要であるとのエビデンスはない。……………推奨グレード**C1**

### 解説

#### [腎]

移植腎生検で AMR の所見を認め、DSA・C4d ともに陰性であったとしても、non-HLA 抗体を認めたときには、AMR を強く疑うべきであるとされている<sup>1,2)</sup>が、その治療介入に関するエビデンスは乏しい。non-DSA のみが検出され DSA・C4d ともに陰性であり、病理検査で AMR の所見がなければ治療介入の必要性は低い<sup>3)</sup>。その反面、DSA は移植後早期には移植腎に吸着しており検出されない可能性があるため、non-DSA でも注意を要する。移植後に新規に発生した HLA 抗体は non-DSA であっても補体結合能が高ければ予後が悪いという報告がある<sup>4,5)</sup>。また、抗体スクリーニング検査 PRA が陽性の場合には non-DSA のみならず DSA も含まれる可能性がある。病理検査と臨床所見で AMR と診断されれば SPI で DSA が同定できなくても DSA に準じた治療介入の必要があると考える。今後治療の有効性や治療対象などにつきエビデンスレベルの高い知見が望まれる。実臨床においては、腎機能や病理結果などを考慮して治療すべきである。

#### [肝]

免疫抑制薬減量中の小児生体肝移植患者において、AT1R 抗体の発現が高い患者で優位に肝線維化を認めており、non-HLA 抗体のグラフトに対する影響が指摘されている<sup>1)</sup>。また、最近の報告では、dnAT1R 抗体ないしエンドセリン-1 タイプ A 受容体(ETAR)抗体陽性症例では拒絶反応やグラフト線維化進行が増加していると報告された<sup>2)</sup>。

肝移植において、non-DSA や non-HLA 抗体陽性症例に対する治療介入の必要性に関する報告はない。

#### [膵]

Cantarovich ら<sup>1)</sup>は DSA 陽性患者における拒絶の合併率と膵グラフト9年生着率はそれぞれ 53.8%、75.0%であったのに対して、HLA 抗体陽性だが non-DSA であった場合はそれぞれ 21.4%、100%と報告している。Mittal ら<sup>2)</sup>も DSA 陽性患者で膵グラフト喪失率が 46.1%であっ

たのに対して、HLA 抗体陽性だが non-DSA の場合、臍グラフト喪失率は 9.8% と報告しており、non-DSA 抗体は急性拒絶やグラフト喪失への影響は否定的である。したがって、現時点で臍移植において non-DSA に対する治療介入を要するというエビデンスはない。

一方、臍移植において、non-HLA 抗体の急性拒絶やグラフト喪失への影響もエビデンスがなく、不明である。腎移植においては MICA 抗体や抗血管内皮細胞抗体 (AECA) の急性拒絶やグラフト喪失への関与が報告されており<sup>3-5)</sup>、臍移植の 80% は臍腎同時移植であることを考慮すると、non-HLA 抗体も急性拒絶やグラフト喪失に影響を与える可能性は否定できない。腎移植に準じて治療介入を検討する必要があると考えられる。

### [心]

移植心機能障害を認め、病理組織学的に AMR の所見を認めるが、HLA 抗体が検出されないときに、non-HLA 抗体 (血管内皮細胞抗体、ビメンチン抗体、MICA 抗体および MICB 抗体) が検出された場合には、AMR と診断し治療介入を行う<sup>1-9)</sup>。治療は、HLA 抗体に対する AMR に準じる<sup>1,7-9)</sup>。

### [肺]

肺移植後、non-DSA 抗体陽性例および non-HLA 抗体陽性例に対しての治療介入は、ISHLT コンセンサスレポート・BTS ガイドラインのいずれでも言及は認めなかった。

non-DSA 陽性例に関する単施設の後向き検討で non-DSA 抗体陽性群と HLA 抗体陰性群間で CLAD free survival および graft survival に差を認めないとの報告<sup>1)</sup>がある一方、non-DSA 陽性例では HLA 抗体陰性群との比較で、BOS 発症へのインパクトは認めないものの、AMR の発生が有意に多い (50% vs. 0%,  $p = 0.002$ ) との報告<sup>2)</sup>もあり、交差反応のメカニズムから DSA に準じた対応を考慮してよいと考えられる。今後治療の有効性や治療対象などにつきエビデンスレベルの高い知見が望まれる。

non-HLA 抗体については、肺移植領域では collagen V, K $\alpha$ 1 tubulin, MICA に対する自己抗体による AMR の発生が報告されている。治療介入については、単施設での後向き検討で、DSA と自己抗体 (K $\alpha$ 1 tubulin・collagen V) の双方が陽性の 54 例に対しリツキシマブ±大量 IVIG が行われ、自己抗体が除去された群に比べ除去されなかった群の方が BOS を発症する頻度が高かったとの報告があり、治療介入の有用性が示唆される<sup>3)</sup>。しかしながら、自己抗体のスクリーニングの対象や頻度などの評価が定まっておらず今後の報告が待たれる。

### [小腸]

小腸移植を受けた成人例で、移植後 2 週間で DSA 抗体および non-DSA 抗体陽性となり PE、ステロイドパルス療法、リツキシマブ、IVIG、rATG による治療が奏効せず、ボルテゾミブの投与にて AMR が治療できたとの報告があり、DSA 抗体および non-DSA 抗体ともに同じ治療反応を示していることから、どちらが AMR の主体かは不明だが治療介入によりともに検出感度以下となった<sup>1)</sup>。

## D non-DSA, non-HLA 抗体陽性への対応

ドイツからの報告で non-HLA 抗体として AT1R 抗体または ETAR1 抗体のどちらかが陽性を示した小腸移植 9 例、腹腔内多臓器移植 11 例の合計 20 例の non-HLA 抗体陽性群と、小腸移植 5 例、腹腔内多臓器移植 4 例の合計 9 例との移植後の AMR の発生について検討した後ろ向き検討において、AMR 発生率はそれぞれ 55% vs. 11% ( $p < 0.01$ ) と有意差を認めた<sup>2)</sup>。ただし、non-HLA 抗体陽性群において non-HLA 抗体が陽性になった際に、同時に TCR が 5 例に、ウイルス感染が 4 例に起こっていたことから、non-HLA 抗体が AMR の主な原因となっているのか、他の主な原因に付随して AMR を加速させるのかは不明であると考察されている。AMR に対する治療介入を必要とする明確な根拠とはいえないが、11 例全例においてステロイド、rATG、IVIg、PE、リツキシマブ、ボルテゾミブが種々の組み合わせで AMR に対する治療介入として行われ、9 例が生存していることから治療介入が不要であるとはいえず今後の症例の集積による検討が必要と考えられた。

### 文 献

#### [腎]

- 1) Filippone EJ, Farber JL. Humoral Immune Response and Allograft Function in Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2015 ; 66 : 337-47. ( I )
- 2) Gill JS, Landsberg D, Johnston O, et al. Screening for de novo anti-human leukocyte antigen antibodies in nonsensitized kidney transplant recipients does not predict acute rejection. *Transplantation.* 2010 ; 89 : 178-84. ( IV )
- 3) Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013 ; 95 : 19-47. ( I )
- 4) Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med.* 2013 ; 369 : 1215-26. ( IV )
- 5) Süsal C, Wettstein D, Döhler B, et al. Association of Kidney Graft Loss With De Novo Produced Donor-Specific and Non-Donor-Specific HLA Antibodies Detected by Single Antigen Testing. *Transplantation.* 2015 ; 99 : 1976-80. ( IV )

#### [肝]

- 1) Ohe H, Uchida Y, Yoshizawa A, et al. Association of anti-human leukocyte antigen and anti-angiotensin II type 1 receptor antibodies with liver allograft fibrosis after immunosuppression withdrawal. *Transplantation.* 2014 ; 98 : 1105-11. ( IV )
- 2) O'Leary JG, Demetris AJ, Philippe A, et al. Non-HLA Antibodies Impact on C4d Staining, Stellate Cell Activation and Fibrosis in Liver Allografts. *Transplantation.* 2017 ; 101 : 2399-409. ( IV )

#### [膵]

- 1) Cantarovich D, De Amicis S, Akl A, et al. Posttransplant donor-specific anti-HLA antibodies negatively impact pancreas transplantation outcome. *Am J Transplant.* 2011 ; 11 : 2737-46. ( IV )
- 2) Mittal S, Page SL, Friend PJ, et al. De novo donor-specific HLA antibodies : biomarkers of pancreas transplant failure. *Am J Transplant.* 2014 ; 14 : 1664-71. ( IV )
- 3) Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013 ; 95 : 19-47. ( I )

- 4) Sigdel TK, Sarwal MM. Moving beyond HLA : a review of nHLA antibodies in organ transplantation. *Hum Immunol.* 2013 ; 74 : 1486-90. ( I )
- 5) Chaudhuri A, Ozawa M, Everly MJ, et al. The clinical impact of humoral immunity in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2013 ; 24 : 655-64. ( II )

## [心]

- 1) Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2011 ; 30 : 252-69. ( I )
- 2) Nath DS, Ilias Basha H, Tiriveedhi V, et al. Characterization of immune responses to cardiac self-antigens myosin and vimentin in human cardiac allograft recipients with antibody-mediated rejection and cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2010 ; 29 : 1277-85. ( IV )
- 3) Fredrich R, Toyoda M, Czer LS, et al. The clinical significance of antibodies to human vascular endothelial cells after cardiac transplantation. *Transplantation.* 1999 ; 67 : 385-91. ( IV )
- 4) Faulk WP, Rose M, Meroni PL, et al. Antibodies to endothelial cells identify myocardial damage and predict development of coronary artery disease in patients with transplanted hearts. *Hum Immunol.* 1999 ; 60 : 826-32. ( IV )
- 5) Sumitran-Holgersson S, Wilczek HE, Holgersson J, Söderström K. Identification of the nonclassical HLA molecules, mica, as targets for humoral immunity associated with irreversible rejection of kidney allografts. *Transplantation.* 2002 ; 74 : 268-77. ( IV )
- 6) Suárez-Alvarez B, López-Vázquez A, Gonzalez MZ, et al. The relationship of anti-MICA antibodies and MICA expression with heart allograft rejection. *Am J Transplant.* 2007 ; 7 : 1842-8. ( IV )
- 7) Rose ML. Role of MHC and non-MHC alloantibodies in graft rejection. *Curr Opin Organ Transplant.* 2004 ; 9 : 16-22. ( IV )
- 8) Dragun D, Catar R, Philippe A. Non-HLA antibodies in solid organ transplantation : recent concepts and clinical relevance. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013 ; 18 : 430-5. ( IV )
- 9) Gates KV, Pereira NL, Griffiths LG. Cardiac Non-Human Leukocyte Antigen Identification : Techniques and Troubles. *Front Immunol.* 2017 ; 8 : 1332. ( IV )

## [肺]

- 1) Verleden SE, Vanaudenaerde BM, Emonds MP, et al. Donor-specific and-nonspecific HLA antibodies and outcome post lung transplantation. *Eur Respir J.* 2017 ; 50. pii : 1701248. ( IV )
- 2) Lobo LJ, Aris RM, Schmitz J, Neuringer IP. Donor-specific antibodies are associated with antibody-mediated rejection, acute cellular rejection, bronchiolitis obliterans syndrome, and cystic fibrosis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013 ; 32 : 70-7. ( IV )
- 3) Hachem RR, Tiriveedhi V, Patterson GA, et al. Antibodies to K- $\alpha$  1 tubulin and collagen V are associated with chronic rejection after lung transplantation. *Am J Transplant.* 2012 ; 12 : 2164-71. ( IV )

## [小腸]

- 1) Gerlach UA, Schoenemann C, Lachmann N, et al. Salvage therapy for refractory rejection and persistence of donor-specific antibodies after intestinal transplantation using the proteasome inhibitor bortezomib. *Transpl Int.* 2011 ; 24 : e43-5. ( V )
- 2) Gerlach UA, Lachmann N, Ranucci G, et al. Non-HLA Antibodies May Accelerate Immune Responses After Intestinal and Multivisceral Transplantation. *Transplantation.* 2017 ; 101 : 141-9. ( IV )

## 編集後記

本ガイドライン策定を企画した江川です。私と DSA との出会いは、1991 年米国留学中です。私が研究員として勤めていた California Pacific Medical Center は、サンフランシスコ市内の元スタンフォード大学病院を買いとり、趣ある建物は心臓外科博物館をかねた図書館にしていました。かび臭い書棚の間で、高谷先生がピッツバーグ留学中に執筆された論文を見つけました。術前クロスマッチの意義は腎臓では確立されていましたが、肝臓では賛否両論でした。

1994 年 京都大学に帰学後、ただちに京都日赤の佐治先生と生体肝移植の組織適合性研究を始めました。2000 年から 2008 年は、同じ抗体でも血液型不適合移植に注力したので HLA 関連 DSA の結果が出ませんでした。2008 年 京都大学に Luminex が導入されたのを機にビーズによる DSA 測定を開始しました。感動的だったのは、2000 年から 2008 年に保存した血清と病歴をマテリアルとして、術前高度感作肝移植症例と免疫抑制減量症例における DSA のインパクトを明らかにすることができたことと、自分の臨床的抗体関連型拒絶反応の診断がほぼすべて正しかったことです。抗体関連型拒絶反応は、血管内皮障害という点では臓器による違いはありませんが、臨床症状はその姿・重篤度・治療への反応など臓器により大きく異なります。しかし、主治医の注意深い観察こそが最も感度・特異度ともに高い診断法であることは忘れてはなりません。

2018 年 4 月より術後 DSA 測定が保険適応になりました。命には換えられないとはいえ、日本全体で 4 億円の医療費増になります。臨床医の五感を総動員して、保険の範囲内の測定で抗体関連型拒絶反応が克服できるようなガイドラインを目指しました。

---

本ガイドライン策定委員長を務めました佐藤です。本ガイドライン作成にあたり多大なご貢献をされた策定委員、外部評価委員の方々に深謝いたします。特に各臓器のまとめ役となられた委員には大変ご苦勞をおかけしました。感謝申し上げます。また、システムティックレビューや解説の記載にご協力くださった方々に衷心より御礼申し上げます。さらに、ガイドライン発刊に際し、多くのご助言とご助力を頂戴したメディカルレビュー社 行田俊之氏・篠原大佑氏に、感謝致します。なお、本ガイドラインの推奨グレードやエビデンスレベルは『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007』にしたがって作成致しました。今後改訂版が作成される場合は、より新たな Minds 診療ガイドライン作成の手引きにしたがった作成が必要か検討すべきと思われます。最後に、本ガイドラインが日常臨床に役立つとともに、今後さらにエビデンスが蓄積され、より充実したガイドライン策定の礎となることを願うばかりです。

日本移植学会理事長 江川 裕人  
臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員長 /  
移植学会医療標準化委員会委員長 佐藤 滋

あ〜こ

## 和文

## あ

アミラーゼ ..... 90  
 — / リパーゼ ..... 107  
 アレムツズマブ ..... 28, 29, 38, 39, 99  
 アロケーション ..... 34  
 アンジオテンシン II 型受容体抗体 ..... 50

## い

移植血管の硬化性変化 ..... 83, 84  
 移植後抗体関連型拒絶反応 ..... 2  
 移植心機能障害 ..... 56, 69, 74, 75, 82, 90, 99, 107, 112, 115, 117  
 移植腎廃絶 ..... 20, 21, 28, 33, 45, 55, 62, 89  
 移植隣拒絶反応の組織学的重症度 ..... 81  
 移植肺機能不全 ..... 51  
 移植前抗体陽性 ..... 2, 46

## う

ウイルス ..... 11, 75, 84, 118  
 ウシ胎児血清 ..... 11  
 右心カテーテル検査 ..... 106, 107, 112

## え

液性拒絶 ..... 40, 45, 56, 63, 70  
 液性免疫反応 ..... 21  
 エクリズマブ ..... 38, 39, 96, 97, 98, 99, 108  
 壊死性血管炎 ..... 83  
 エピトープ ..... 9, 11, 50  
 炎症細胞浸潤 ..... 83, 84  
 炎症細胞の誘導 ..... 22  
 エンドセリン-1 タイプ A 受容体 ..... 116

## か

画像所見 ..... 75, 106, 108  
 活動性 cAMR の基準 ..... 81  
 活動性リンパ球 ..... 81  
 カルフィルゾミブ ..... 99  
 肝逸脱酵素 ..... 106, 107  
 感作 ..... 8, 9, 28, 29, 34, 44, 45, 47, 56, 61, 63  
 — 抑制 ..... 99  
 — 歴 ..... 9, 11, 13, 45  
 肝腎同時移植 ..... 22, 35  
 肝線維化 ..... 50, 55, 89, 116  
 完全体 HLA 構造 ..... 11  
 冠動脈硬化 ..... 56  
 冠動脈病変 ..... 50, 56, 63, 69, 75, 90, 99, 107

## き

機械的循環補助 ..... 56, 74, 90, 96, 98  
 既存抗体 ..... 29, 51, 69  
 — 陰性 ..... 21  
 — 持続 ..... 21

— 陽性 ..... 20, 21, 22, 23, 28, 34, 39, 46  
 急性細胞性拒絶 ..... 23, 39  
 — 反応 ..... 51, 84  
 急性細胞免疫性拒絶 ..... 85  
 急性期グラフト不全 ..... 23  
 強心剤 ..... 56, 74, 90, 96, 98  
 偽陽性 ..... 14  
 虚血 ..... 22, 82  
 — 再灌流障害 ..... 75

## く

グラフト ..... 28, 45, 50, 74  
 — 肝不全 ..... 55  
 — 機能喪失 ..... 108  
 — 機能低下 ..... 57  
 — 機能不全 ..... 55, 88, 89, 91, 92  
 — 拒絶 ..... 47  
 — 障害 ..... 56, 89  
 — 生検 ..... 90, 107, 112  
 — 生存(率) ..... 23, 57, 62  
 — 生着(率) ..... 21, 22, 56, 62, 89, 98, 116  
 — 線維化 ..... 22, 116  
 — 喪失(率) ..... 57, 61, 63, 64, 99, 115, 116, 117  
 — 不全(率) ..... 64, 76, 89, 97, 113  
 — 予後 ..... 55, 56, 85  
 — ロス ..... 20, 21, 22, 34, 46, 62  
 クロスマッチ ..... 11, 13, 44  
 — 陰性 ..... 21, 22, 23, 28, 33, 34, 40, 62  
 — 検査 ..... 12  
 — 陽性 ..... 12, 21, 22, 23, 28, 32, 33, 34, 39, 40, 45, 62, 76, 92, 113

## け

経気管支肺生検 ..... 73, 76, 83  
 蛍光ビーズ測定装置 ..... 8  
 蛍光ポリスチレンビーズ ..... 9  
 形質細胞浸潤性肝炎 ..... 55  
 ケースレポート ..... 107  
 血液型不適合肝移植 ..... 39, 55, 97  
 血液検査 ..... 106, 107, 112  
 血行動態 ..... 56, 73, 74, 82, 88, 90, 107, 111, 112  
 検査機器 ..... 9  
 献腎移植 ..... 28

## こ

抗 B 細胞治療 ..... 107  
 抗 HLA 抗体 ..... 4, 15, 16, 45  
 — 保険収載 ..... 14  
 抗 non-HLA 抗体 ..... 4  
 高感作 ..... 28, 34  
 抗凝血薬療法 ..... 98  
 抗胸腺細胞・リンパ球抗体製剤 ..... 98  
 抗血管内皮細胞抗体 ..... 50, 75, 117  
 抗原抗体複合体 ..... 12

交差反応 ..... 11, 62, 117  
 ― グループ ..... 9  
 抗体関連型細胞傷害 ..... 56, 90  
 抗体吸着療法 ..... 98  
 抗体検査 ..... 8, 9, 11, 12, 14, 16  
 抗体除去 ..... 29, 40, 92, 97  
 抗体製剤 ..... 14, 116  
 抗体特異性 ..... 8, 10  
 ― 同定検査 ..... 10, 14, 15  
 好中球 ..... 80, 82, 83, 84  
 抗ドナー血液型抗体 ..... 55  
 抗ドナー抗体 ..... 56, 79  
 抗ヒト免疫グロブリン ..... 9  
 高用量 IVIG (大量 IVIG) ..... 28, 33, 34, 39, 46, 97,  
 98, 99, 108, 112, 117  
 高用量ステロイド ..... 98  
 国際心肺移植学会 ..... 23  
 固相免疫測定法 ..... 34

さ

再移植 ..... 51, 56  
 再灌流 ..... 22, 62  
 ― 障害 ..... 75, 84  
 細菌 ..... 11, 75, 84  
 細胞死 ..... 22  
 細胞傷害性クロスマッチ ..... 23, 56, 90  
 細胞傷害テスト ..... 21  
 細胞性拒絶 ..... 63, 69, 75, 82, 84, 90  
 サブクラス ..... 21  
 参考プロトコール ..... 10, 12, 13

し

シクロフォスファミド ..... 39  
 死細胞 ..... 12  
 施設基準 ..... 15, 16  
 死体肺移植 ..... 40  
 実質臓器 ..... 82  
 試薬ロット ..... 11  
 昇圧剤 ..... 56, 74, 90, 96, 98  
 小児生体肝移植 ..... 50, 69, 116  
 シロリムス ..... 100  
 腎機能障害 ..... 80, 98  
 真菌 ..... 75  
 心筋虚血 ..... 56, 74, 90  
 心筋生検 ..... 75, 98, 106, 107, 111, 112  
 心血管障害 ..... 56, 75, 99  
 侵襲性アスペルギルス症 ..... 40  
 心臓超音波検査 ..... 90, 106, 107, 112  
 心内膜心筋生検標本 ..... 75  
 心不全症状 ..... 73, 74, 88, 90

す

脾腎同時移植 ..... 20, 22, 27, 28, 34, 69, 90, 98, 107,  
 112, 117

スクリーニング検査 ..... 8, 10, 14, 15, 23, 50, 73, 116  
 ステロイド ..... 29, 40, 46, 89, 98, 116, 118  
 ― パルス ..... 96, 97, 98, 99, 112, 117

せ

生検 ..... 73, 74, 76, 80, 84, 85, 88, 89, 90, 91, 92, 97,  
 98, 106, 107, 111, 112, 113, 116  
 ― 組織所見 ..... 106, 108  
 精製 HLA 抗原試薬 ..... 10  
 精製抗原ビーズ ..... 8  
 生体間小腸移植 ..... 40  
 生体肺移植 ..... 40  
 生体肺葉移植 ..... 91  
 赤血球輸血 ..... 29, 63

そ

臓器移植後抗 HLA 抗体測定 ..... 16  
 組織適合性検査 ..... 2, 8, 21

た

第 1 区域 ..... 14  
 第 2 区域 ..... 14  
 体外式膜型人工肺 ..... 90  
 体外循環式光化学療法 ..... 99  
 待機患者 ..... 28, 34, 39, 44, 45  
 待機期間 ..... 27, 29, 34, 50  
 待機中死亡 ..... 34  
 ダイレクトクロスマッチ ..... 34, 63  
 タクロリムス ..... 97  
 多臓器移植 ..... 51, 70, 113, 116, 118  
 脱感作療法 ..... 20, 21, 22, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 35,  
 38, 39, 40, 44, 45, 46, 49, 50, 51, 55, 62, 63, 96  
 単核球 ..... 81, 83

ち

超急性拒絶反応 ..... 22, 23, 56, 63, 69, 98, 99  
 治療評価 ..... 106, 107, 108, 111, 112, 113

て

低用量 IVIG ..... 39

と

凍結パネルセル ..... 8  
 導入療法 ..... 22, 28, 39  
 特異性同定検査 ..... 8, 16  
 ドナーHLA 抗体 ..... 33, 75  
 ドナー抗体 ..... 35  
 ドナーリンパ球 ..... 8, 11, 23, 40, 45, 90

に

日本臓器移植ネットワーク ..... 14  
 日本組織適合性学会 ..... 10, 12, 13  
 ― 標準化委員会 ..... 14  
 妊娠 ..... 8, 9, 45, 46, 47, 61, 62

の

脳死移植 ..... 21, 34, 35, 45, 57, 58, 91  
 脳死ドナー ..... 23, 34

は

ハイタイター ..... 21  
 白血球除去 ..... 29, 63

ひ

非自己 HLA ..... 9, 11  
 微小血管障害 ..... 73, 74, 81, 85  
 微小血管の凝固 ..... 56, 74, 90  
 非特異反応 ..... 11, 12, 13  
 皮膚移植 ..... 47  
 非補体依存性抗体 ..... 12  
 ビメンチン抗体 ..... 75, 90, 117  
 病理組織 ..... 76, 107, 111, 115, 117  
   — 学的検査 ..... 75, 90, 98  
   — 学的診断 ..... 55, 89  
   — 所見 ..... 55, 56, 73, 74, 79, 82, 106, 112  
   — 像 ..... 55, 84

ふ

副作用 ..... 99  
 フローサイト ..... 75  
   — メーター ..... 8, 9  
   — メトリ ..... 45, 90  
 プロトコール生検 ..... 73, 75, 80, 89, 111

へ

閉塞性細気管支炎 ..... 83, 84  
   — 症候群 ..... 23  
 ペプチド ..... 9, 11

ほ

放射線照射 ..... 29, 63  
 補助人工心臓 ..... 34, 39, 45, 46, 62  
 補体 ..... 35, 50  
   — C4d ..... 74, 75, 76  
   — 依存性抗体 ..... 11  
   — 活性阻害剤 ..... 92  
   — 結合 ..... 22  
   — 結合性 ..... 21  
   — 結合能 ..... 45, 116  
   — のフラグメント ..... 82  
   — 分解産物 ..... 98  
 ボルテゾミブ ..... 29, 34, 38, 39, 40, 46, 58, 96, 97, 98,  
   99, 108, 113, 117, 118  
 マイクロビーズ ..... 8, 9, 11  
 慢性期グラフト不全 ..... 23  
 慢性拒絶反応 ..... 39, 80, 81, 84, 99, 108  
 慢性血管性拒絶反応 ..... 83, 84

み

ミコフェノール酸モフェチル ..... 38

め

免疫グロブリン ..... 9, 46, 82  
   — 療法 ..... 14  
 免疫賦活化 ..... 62  
 免疫抑制薬 ..... 29, 50, 70, 116  
 免疫抑制療法 ..... 46, 55, 97, 98, 99

も

モニタリング ..... 51, 70, 107, 108, 112

ゆ

輸血 ..... 9, 27, 29, 45, 46, 61, 62, 63

よ

予防接種 ..... 9

ら

ラテックス ..... 11  
 ランダム化比較試験 ..... 23, 29, 39, 91, 97, 99, 107

り

力価 ..... 13, 21, 22, 28, 32, 34, 40, 98  
 リツキシマブ ..... 38, 39, 40, 41, 46, 92, 96, 97, 98, 99,  
   108, 112, 117, 118  
 臨床症状 ..... 73, 88, 90, 106, 108, 111, 112, 113  
 リンパ球 ..... 8, 82  
   — クロスマッチ ..... 8, 32, 46  
   — 交差試験 ..... 11  
   — 性細気管支炎 ..... 51, 83, 84  
   — 分画 ..... 46, 112  
   — 抑制療法 ..... 29

ろ

労作時呼吸困難 ..... 73, 75

欧 文

A

aAMR (acute antibody-mediated rejection) ..... 22, 23,  
   55, 56, 62, 74, 88, 89, 90, 97, 112  
   — 病変スコア ..... 80  
 ABMR ..... 79, 80  
 ABO 血液型抗体 ..... 23  
 ABO 血液型不適合 ..... 23, 35, 80  
 ACR (acute cellular rejection) ..... 51, 58, 92, 96, 99  
 actual クロスマッチ ..... 23, 33, 35  
 AECA (antiendothelial cell antibody) ..... 50, 117  
 AHG (anti-human-globulin) -LCT ..... 11  
 AMR (antibody-mediated rejection)  
   — の組織診断基準のコンセンサス ..... 84

A～H

— の病理学的診断 ..... 82  
 — 発生率 ..... 21, 27, 28, 33, 118  
 — 分類 ..... 55, 56, 57, 75, 81, 82, 83, 90  
 asymptomatic AMR ..... 56  
 AT1R 抗体 ..... 50, 116, 118

**B**

B 細胞 ..... 28, 91  
 B リンパ球 ..... 12, 56  
 Banff ABMR 分類 ..... 79  
 Banff Working Group ..... 55, 74  
 Banff 会議 ..... 74, 81, 83  
 Banff 分類 ..... 79  
 B-cell クロスマッチ ..... 22, 34  
 BO (bronchiolitis obliterans) ..... 83, 84, 108  
 BOS (bronchiolitis obliterans syndrome) ..... 23, 51, 57, 117  
 BPAR (Biopsy-proven acute rejection) ..... 89  
 BTS (British Transplantation Society) ..... 70  
 — ガイドライン ..... 35, 46, 47, 117

**C**

C1q ..... 35, 82  
 — 結合性 dnDSA ..... 22  
 — 結合能 ..... 33, 40, 45, 56, 63, 70  
 — 結合免疫複合体 ..... 21  
 C3d ..... 33, 75, 82, 90, 112  
 C4d ..... 23, 55, 58, 73, 79, 81, 83, 88, 89, 90, 91, 96, 99, 106, 108, 112, 116  
 — 沈着 ..... 57, 75, 76, 80, 82, 84, 85  
 — の免疫組織学的検索を考慮すべき病理組織像 ..... 84  
 calculated PRA (cPRA) ..... 46  
 cAMR (chronic AMR) ..... 55, 56, 62, 74, 81, 88, 89, 97, 107  
 CD68 ..... 75, 82, 90, 112  
 CDC (complement-dependent cytotoxicity) ..... 11, 12, 13, 21, 23, 28, 32, 33, 34, 39, 40, 44, 45, 74, 76  
 Circulating DSA ..... 73, 74, 81  
 CLAD (chronic lung allograft dysfunction) ..... 23, 35, 40, 46, 51, 57, 99, 106, 108  
 CLAD free survival ..... 51, 117  
 class I dnDSA ..... 69  
 class I 抗原 ..... 12  
 class II dnDSA ..... 69  
 class II 抗原 ..... 12  
 clinical AMR ..... 57, 75  
 CNI (calcineurin inhibitor) ..... 29, 62, 96, 97, 98  
 collagen V ..... 117  
 complement C5 inhibitor ..... 38  
 CREG (cross-reactive group) ..... 9, 49, 50, 62

**D**

de novo (dn) 抗体 ..... 5  
 de novo(dn) DSA ..... 21, 22, 34, 35, 46, 55, 56, 61,

62, 63, 64, 68, 69, 70, 76, 89, 91, 97, 99, 113  
 de novo 自己免疫性肝炎 ..... 55  
 definite AMR ..... 57, 75, 83, 92  
 DSA (donor specific antibody)  
 — 陰性 ..... 28, 29, 33, 40, 56  
 — 陽性 ..... 21, 22, 23, 27, 28, 29, 33, 35, 38, 40, 44, 45, 46, 50, 54, 55, 56, 57, 62, 63, 64, 76, 79, 80, 81, 85, 88, 89, 91, 92, 99, 107, 113, 116  
 DTT 処理 ..... 11

**E**

ECMO ..... 90  
 ELISA (enzyme-linked immune-sorbent assay) ..... 8  
 ETAR 抗体 ..... 116  
 ETAR1 抗体 ..... 118  
 extracorporeal photopheresis ..... 108

**F**

FBS (fetal bovine serum) ..... 11  
 Fc レセプター ..... 12  
 FCXM (flow cytometry crossmatch) ..... 8, 12, 13, 21, 28, 33, 34, 40, 44, 45, 74

**G**

graft survival ..... 117

**H**

hematoxylin and eosin 染色 ..... 74  
 HLA  
 — class I ..... 10, 12, 13, 22, 33, 45, 63  
 — class II ..... 10, 12, 13, 22, 33, 35, 45, 63  
 — アリル ..... 10  
 — タイピング ..... 8, 9, 13, 14, 44  
 — ローカス ..... 13  
 — 型抗原 ..... 10  
 — 抗体陰性 ..... 46, 99, 117  
 — 抗体陽性 ..... 11, 34, 46, 116, 117, 118  
 — 抗体検査 ..... 8, 9, 13, 44, 45, 46, 73, 74, 76, 90, 106, 107, 112  
 — 抗体検査試薬 ..... 8  
 — 抗体試薬 ..... 8  
 — 座 ..... 13  
 — 自然抗体 ..... 9, 11  
 — 対立遺伝子 ..... 10  
 — 分子 ..... 8, 11  
 — -A ..... 10, 12, 13, 45  
 — -B ..... 10, 12, 13, 45  
 — -C ..... 10, 13  
 — -Cw ..... 12, 45  
 — -DP ..... 10, 13  
 — -DQ ..... 10, 12, 13, 45  
 — -DR ..... 10, 12, 13, 45

- I**
- ICFA (Immunocomplex capture fluorescence analysis) 法 ..... 12
- IgA ..... 82
- IgG ..... 12, 82
- IgG3 DSA ..... 21
- IgM ..... 11, 12, 13, 82
- intact HLA 構造 ..... 11
- ISHLT (International Society of Heart and Lung Transplantation) ..... 82, 83
- のコンセンサスレポート ..... 23, 46, 75, 91, 99, 107, 117
- のステートメント ..... 57
- IVIg (intravenous immunoglobulin) ..... 14, 22, 28, 29, 38, 39, 40, 41, 46, 62, 92, 96, 97, 98, 117, 118
- J**
- JSHI (Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics) ..... 10, 12, 13
- K**
- K $\alpha$ 1 tubulin ..... 117
- L**
- LB (lymphocytic bronchiolitis) ..... 51, 83
- LCT (lymphocyte cytotoxicity test) ..... 8, 11, 12
- Luminex ..... 8, 9, 12, 33, 34, 35, 44, 45, 55, 74, 76, 92
- lung-associated self-antigen ..... 51
- M**
- MICA (major histocompatibility complex class I-related chain A) ..... 4, 8, 50, 51, 75, 90, 117
- MICB ..... 75, 90, 117
- MMF ..... 38, 39, 41, 46, 96, 98, 99, 100
- Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score ..... 28
- MPA (mycophenolic acid) ..... 29
- mTOR 阻害薬 ..... 100
- N**
- nMFI (normalized mean fluorescence intensity) ..... 9
- non-DSA ..... 13, 21, 23, 113
- 陽性 ..... 4, 49, 50, 51, 115, 116, 117
- non-HLA 抗体 ..... 4, 5, 8, 21, 23, 75, 76, 89, 113
- 陽性 ..... 22, 49, 50, 51, 115, 116, 117, 118
- O**
- OKT3 ..... 98, 99
- P**
- pAMR2 ..... 90, 91
- の治療戦略 ..... 91
- pAMR3 ..... 90
- PE (plasma exchange) ..... 28, 29, 33, 34, 38, 39, 40, 41, 46, 62, 92, 96, 97, 98, 99, 108, 112, 116, 117, 118
- PGD (primary graft dysfunction) ..... 23, 51
- photopheresis ..... 107, 108
- phycoerythrin ..... 9
- possible AMR ..... 57, 75, 81, 83, 89, 91, 92
- PRA (panel reactive antibody) ..... 8, 23, 28, 29, 32, 34, 35, 39, 40, 41, 45, 57, 62, 113, 116
- スクリーニング ..... 35, 44, 45
- preformed DSA ..... 22, 55, 57, 61, 62, 63, 64, 70, 89, 107
- preformed 抗体 ..... 5, 22
- probable AMR ..... 57, 75, 76, 81, 83, 92
- proteasome inhibitor ..... 38
- R**
- rATG (rabbit antithymocyte globulin) ..... 28, 29, 38, 39, 40, 46, 96, 98, 99, 117, 118
- S**
- SAB (single antigen beads) ..... 34, 35, 92
- SPI (solid-phase immunoassays) ..... 34, 44, 45, 50, 74, 116
- S-S 結合 ..... 11
- subclinical AMR ..... 56, 57, 75, 83, 88, 89, 92
- T**
- T-cell クロスマッチ ..... 22
- T cell CDC クロスマッチ ..... 39
- T リンパ球 ..... 12, 56, 63
- TBLB (trans-bronchial lung biopsy) ..... 112
- TCR (T cell-mediated rejection) ..... 56, 82, 98, 118
- The German Society for Immunogenetics ..... 33
- The international ImMunoGeneTics (IMGT) project
- HLA nomenclature ..... 8
- trichrome 染色 ..... 74
- V**
- virtual クロスマッチ ..... 23, 32, 33, 34, 35, 40, 45, 90
- 数学・ギリシア文字・記号**
- 2次抗体 ..... 9
- $\beta_2$ ミクログロブリン ..... 11
- % PRA ..... 9, 34, 39, 40

## 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版

定価 本体 4,000 円 (税別)

2018 年 10 月 10 日 第 1 版第 1 刷発行 ©

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

発行者 松岡光明

発行所 株式会社 メディカルレビュー社

〒 113-0034 東京都文京区湯島 3-19-11 湯島ファーストビル

TEL : 03-3835-3041 (代)

編集部 TEL : 03-3835-3062 FAX : 03-3835-3076

E-mail : shinohara@m-review.co.jp

販売部 TEL : 03-3835-3049 FAX : 03-3835-3050

E-mail : sale@m-review.co.jp

〒 541-0046 大阪府大阪市中央区平野町 3-2-8 淀屋橋 MI ビル

TEL : 06-6223-1468 (代)

URL : <http://www.m-review.co.jp/>

●本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込み、および送信（送信可能化権を含む）・上映・譲渡に関する許諾権は(株)メディカルレビュー社が保有しています。

●**JCOPY** (社)出版社著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構（TEL : 03-3513-6969, FAX : 03-3513-6979, e-mail : info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

印刷・製本／日本ハイコム株式会社

乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN978-4-7792-2148-4 C-3047 ¥4000E



9784779221484



1923047040008

ISBN978-4-7792-2148-4

C3047 ¥4000E

定価 本体 4,000 円(税別)

# 臓器移植 抗体陽性 診療ガイドライン 2018年版