

(第3号様式)

## 学 位 論 文 要 旨

氏 名 田村 圭

論 文 名 生体肝移植における既存抗ドナー抗体と短期予後との関連性

---

### 学位論文要旨

#### 【目的】

生体肝移植 (LDLT) は末期肝疾患患者のための確立された治療法である。外科的手技および術前および術後管理の進歩により LDLT の短期予後は劇的に改善した。しかし、移植後早期は合併症が多く、重症合併症は患者の死亡につながる。歴史的に肝臓移植レシピエントでは DSA に対して高い耐性があると考えられてきたが、近年、抗 HLA 抗体の測定法として Luminex 法が確立され、DSA は現在、脳死ドナー肝移植 (DDLT) 後の拒絶反応および生存率低下の危険因子として認識されている。しかし、グラフト保存期間やグラフトサイズ、肝切除や肝再生などの様々な刺激による HLA 発現の差の違いにより、LDLT における DSA の影響は DDLT のそれとは異なると考えられ、LDLT に対する DSA の影響は明らかにされていない。本研究の目的は、LDLT レシピエントにおいて、既存 DSA と短期予後との関連性を検討し、DSA の臨床的影響を明らかにすることである。また LDLT レシピエントにおける早期の臨床経過を明らかにするために DSA 陽性患者の臨床経過をレビューした。

#### 【方法】

2001 年 8 月から 2015 年 7 月の間に愛媛大学病院で LDLT を受けた 56 人の成人患者のうち、術前血清サンプルが保存されていた 40 人の患者 (71.4%) を対象とした。年齢は 26~66 歳 (中央値、57.5 歳)、男性 21 人、女性 19 人であった。女性のうち 18 人は妊娠歴を認めた。輸血歴は 15 人に認めた。原疾患は、HCV 16 例、HBV 7 例、PBC 9 例、その他 9 例であった。Child-Turcotte-Pugh 分類 C 33 人 (82.5%)、B 6 人 (15.0%)、MELD スコアの中央値は 18.5 (range : 5~37) であった。

氏名 田村 圭

Flow-PRA を用いて HLA 抗体スクリーニングを施行し、スクリーニング陽性血清については、Luminex 法を用いて class I および class II 抗体を同定し、平均蛍光強度 (MFI) > 1,000 を陽性とした。DSA はドナー/レシピエントミスマッチ HLA をレシピエントの抗 HLA 抗体と比較することによって同定した。

この試験は愛媛大学病院の施設内審査委員会によって承認され、1995 年ヘルシンキ宣言の倫理基準に従って行われた (Brazil 2013 で改訂)。インフォームド・コンセントはオプトアウト方式で行われ、調査に関する情報を関連ウェブサイトに掲載し、この研究に参加することを辞退する機会を提供した。

#### 【結果】

40 人のレシピエントのうち 15 人が抗 HLA 抗体陽性であった。抗 HLA 抗体は、男性よりも女性に有意に多く、そして経産婦の 61% に存在した。PBC 症例 9 人のうちの 6 人 (67%) が抗 HLA 抗体を有し、これは他の疾患に対する割合よりも有意に高かった。抗 HLA 抗体陽性症例 15 人中 8 人が DSA 陽性であり、全員が女性であった。2 人は強陽性で (MFI > 10,000)、1 例が抗ドナー HLA クラス I、もう 1 例がクラス II 陽性であった。強陽性症例は、LDLT 後 90 日以内に死亡した。

LDLT 後の追跡期間中央値は 1,134 日 (範囲: 11 - 5,533 日) であった。DSA 陽性 8 人のうち、4 人は 90 日以内に死亡した。DSA 陽性症例の 90 日生存率 (50%) は、DSA 陰性症例 (84.4%) よりも有意に低かった ( $P = 0.0112$ ; Wilcoxon 検定,  $P = 0.0156$ ; log-rank 検定)。DSA の有無による患者の 1、3、5 年生存率は、それぞれ 50%、50%、および 50%、ならびに 77.9%、73.3%、および 67.2% であった ( $P = 0.0307$ ; Wilcoxon 検定,  $P = 0.0678$ ; log-rank 検定)。

90 日以内に死亡した症例 ( $n = 9$ ) とそれ以外 ( $n = 31$ ) の背景と周術期危険因子を比較したところ、女性および DSA 陽性例は、90 日以内死亡が有意に多かった。他の因子では、2 つのグループ間に有意差は認めなかった。

続いて DSA の有無によるレシピエントの背景と周術期因子を評価した。DSA 陽性患者は全て女性であり、50% が PBC 症例であった。DSA と CDC クロスマッチの結果には相関を認めたが、DSA 陽性例のうち 2 人は CDC 陰性であった。急性細胞性拒絶反応の頻度は DSA 陽性症例で有意に高かった。血栓性微小血管症 (TMA) は DSA 陽性患者にのみ発症しており、TMA を発症した 3 人の患者は DSA を含む多くの抗 HLA 抗体を持っていた。

#### 【結語】

既存 DSA は、LDLT レシピエントにおける 90 日の死亡率の上昇と関連している可能性がある。我々は、この研究がドナーの選択ならびに移植前後の管理に有用であり、DSA 陽性レシピエントの肝移植の予後の改善につながると考えている。

キーワード (3~5)	生体肝移植 抗HLA抗体 ドナー特異的抗体
-------------	-----------------------------