

学 位 論 文 の 要 約 (研 究 成 果 の ま と め)

氏 名 田村 圭

学位論文名 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

学位論文の要約

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、移植後早期は依然として死亡率が高い現状がある。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。

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。

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。

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。

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。ただし、本研究で定義したDSAは抗HLA抗体であり、non-HLA抗体の検討はしていない点には注意が必要である。

なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済みである。

主論文: Kei Tamura, Taiji Tohyama, Jota Watanabe, Taro Nakamura, Yoshitomo Ueno, Hitoshi Inoue, Masahiko Honjo, Katsunori Sakamoto, Akihiro Takai, Kohei Ogawa, Yasutsugu Takada: Preformed donor-specific antibodies are associated with 90-day mortality in living-donor liver transplantation. *Hepatol Res.* 2019 Apr 16. doi: 10.1111/hepr.13352. [Epub ahead of print]