

みられなかった。

### 3-2) 高血圧症

生体移植後1年以上経過観察が可能で、1年経過時の高血圧の有無が評価できた445例のうち292例(65.6%)が高血圧を有していた。高血圧症のない153例との10年生着率は19%に比較して劣っていた。(p<0.002)。3年以上経過観察が可能で3年経過時に評価ができた355例のうち216例(60.8%)に高血圧症がみられたが高血圧症のない139例に比べて不良であった(p<0.03)。また、死体腎移植例で1年以上経過した症例300例のうち230例(76.7%)が高血圧を有していたが、非高血圧群70例と比べ長期移植腎生着は有意に不良であった(p<0.02)。3年以上経過観察が可能で3年経過時に評価ができた250例のうち187例(74.8%)に高血圧症がみられたが高血圧症のない63例に比べて不良であった(p<0.03)。

### 3-3) 糖尿病

生体腎移植後1年以上経過観察が可能で糖尿病の有無が評価できた387例のうち、28例(7.2%)が1年で糖尿病を有し18例が3年でも糖尿病を合併していた。これらと、糖尿病のない群との間で長期移植腎生着を比較したが有意な差はなかった。しかし、死体腎移植後では、1年経過時の糖尿病の有無が評価できたのは352例であり、このうち44例(12.5%)が糖尿病を有し、うち25例は3年でも合併をみた。非糖尿病群に比べ移植腎生着率が有意に不良であった(p<0.001)。

## 4、移植腎長期生着の免疫学的要因の解明

1973年から1997年までに移植をうけた生体腎移植例85例と死体腎移植74例の末梢血中のCD28の発現のないヘルパーT細胞の割合は、移植腎生着期間が長くなるにしたがい、有意に高値を示した(p<0.001 p<0.01)。また、CD28-CD4+T細胞の割合は慢性拒絶反応発生例で低値を示す傾向がみられた。cell sortingで分離したCD28-CD4+T細胞では、MLRでthirdpartyとdonorに対する反応が特異的に抑制されており、更にそのようなリンパ球のT細胞レセプターのβ鎖V領域の遺伝子の解析では

その分布に偏りがみられ、ドナー抗原により影響を受けている可能性が示唆された。

以上の結果より、長期的移植腎患者ではヘルパーT細胞のCD28の発現が抑制され、ドナー抗原特異的に反応性が低下していることが示唆され、この特異的な細胞はドナーに対する免疫寛容状態に関連し、移植腎の長期生着を可能にする免疫状態を示す指標となるかもしれないことが示唆された。

chronic allograft nephropathyが認められた9例のうち7例でCD5+CD11b CD68+ cell; macrophageの浸潤がみられた。この細胞は既に動物モデルで慢性拒絶のeffector cellであることが確認されており、ヒトの同種腎移植におけるchronic allograft nephropathyでもeffectorとして働いている可能性が示唆された。

本年度の研究により以下の結果が得られ、今後の課題が明らかにされた。

- ・ 長期移植腎生着阻止因子として急性拒絶反応、高血圧症、糖尿病の合併が明らかになった。急性拒絶反応については発症回数、発生時期及び拒絶反応の治療効果と長期移植腎生着との関係が明らかになったが、発症時期については死体腎移植例と生体腎移植例で異なり、今後、これらの予後不良因子についてについて更に検討する必要があるが示唆された。
- ・ subclinicalなborderline changeについては長期移植腎生着への影響は明らかにならなかったが、移植腎機能の低下の原因になる可能性が示唆されており、この種の組織学的急性拒絶反応について更に症例を増し、より長期の移植腎生着との関係を検討する必要がある。また、borderline changeに対する治療の有無と移植腎生着との関係をrandomized clinical trialで検討する必要がある。
- ・ 長期移植腎生着を可能にする免疫状態としてcostimulatory pathwayの障害の関与が示唆されたが、更に臨床経過、特に慢性拒絶反応発症との関連の検討が必要である。
- ・ chronic allograft nephropathyのeffectorとしmacrophageが示唆されたが、更

に症例を増やして確認する必要がある。急性拒絶反応や高血圧症による移植腎の損傷を最小にする新しい免疫抑制療法及び管理方法を開発する必要がある。本年度研究で行った代謝拮抗作用により免疫抑制を示す免疫抑制剤ミコフェノール酸モフェチルを加えた3剤併用療法のpilot studyにもとずいて、来年度よりphase II studyを開始する。また、血圧は130/80mmHg未満に、コレステロール値を220mg/ 未満にコントロールする。

## II. 1) 肝移植登録の結果

第一段階は2001年5月より既に稼働し、第二・第三段階については、一旦日本肝移植研究会の役員会での承認を得たが、項目の見直しが提案され検討中である。なお、一連の作業は、日本移植学会の登録委員会とも連携して進めている。

## 2) 腎移植登録の結果

1. 現時点では、データベースを含むデータマネジメントシステムがほぼ完成しており、仮想データによる入力テスト等を終了している。今後、新データマネジメントシステムの運用を開始するためには、1) 新システムへのデータ移行のために必要とされるデータについて、新たに入力する、編集するなどのデータクリーニングの実施、2) 実際の登録データをこのシステムに移行したうえで、システムに問題点がないかどうかをチェックする移行テストの実施、3) 実際の登録環境におけるシステムの仮運用、を経る必要がある。

2. 主要な検討事項のうち、

1) 腎移植登録票などの調査票に記載する項目の見直しについては、調査票のうち腎移植登録票について、登録施設側の負担を減らすという観点から、項目数を減らすことを主眼においた新しい登録票案を作成中である。今後、登録票案についての評価を受けた上で、新登録票を採用する予定である。経過追跡調査用紙の見直しについては、今後の課題とする予定である。

2) 腎移植登録票および経過追跡調査用紙の電子受領については、経過追跡調査用紙

を電子媒体を用いてデータを受領する前に、施設において入力されているデータのチェックを行うためのプログラムの作成を行っている。作成しているものは、(1) 仙台社会保険病院で、すでに移植医によって入力されているデータを整合性チェックを行った後に抽出するプログラムと、(2) 特定の施設に限定せず、複数の施設での使用を目的としたプログラム、の2つである。仙台社会保険病院では、院内で実施された移植症例の外来通院データを含むデータベースがすでにあり、そのデータベース構造に合わせて作成したプログラムをテスト運用する準備をしている。これらは、いずれも入力必須項目についての入力確認や論理チェック機能などを備えている。今後は、(1) 仙台社会保険病院でのテスト使用による有用性評価、(2) 複数施設での使用を前提としたプログラムのテスト運用とプログラムの評価が必要である。3) 腎移植臨床登録として蓄積されているHLAデータについては、以下のことを実施し、終了している。1997年までの実施症例について、入力されているHLA(血清)データのデータクリーニングを行った上で、HLAの登録当時の分類と現在の分類の対応を確認して、現在の分類に変換し、そのミスマッチ数に対する影響について検討した。また、その他の業務上の問題点については、対応策を検討し、実施済みである。

## III.

大阪大学におけるコーディネーターの担当した症例は、心臓移植患者(当院施行5例、海外施行5例)、肺移植患者(当院施行7例、海外施行1例)、膵腎同時移植患者2例、膵単独移植患者1名、並びに当院内に待機中の心臓・肺移植待機患者(各10・4例;内LVAS症例8例)である。業務内容としては、適応評価前後の説明や登録時のインフォームドコンセントの立合、待機中の管理(精神的ケア、検査データ把握)、ドナー発生時の対応、移植後(特に退院後)の管理、待機患者・移植患者の臨床症状、訴え、検査データ、投薬内容を定期的にチェックし、担当医とともに対応している。特

に待機患者の不安・ストレスを軽減するために、患者と密接なコミュニケーションをとったり、待機患者の家族の対応を行ったり（遠隔地からの待機患者の場合、患者の住まいも紹介）、日頃の問題点を把握して患者、医師、病棟看護婦の橋渡的な役割を演じられるように努力している。現在までのところ、①待機患者・家族の精神的・社会的ケア、②移植外来での看護・データチェック、③患者・家族、医師、看護婦の橋渡しの役割について効果が出てきていると考えられた。

また、臓器移植後の長期成績を向上させる上で、レシピエントコーディネーターの果たす役割についても検討した。臓器移植後の遠隔期の死因で最も重要なのは慢性拒絶反応である。心臓では移植後冠動脈病変、肺では閉塞性細気管支炎の像を呈すると言われている。そのリスクファクターとして、高脂血症、高血圧、重症の急性拒絶反応の頻度、サイトメガロウイルスなどのウイルス感染症があげられている。これらを予防する上で、退院後の日常生活の指導の果たす役割は大きく、この点でレシピエントコーディネーターは臓器移植後の長期生存を向上させる上で重要な役割を演ずるものと考えられる。また、日常のちょっとした変化をとらえることが、拒絶反応や感染症が重症になる前に診断・治療することに繋がるので、患者や家族との綿密な連絡役となるレシピエントコーディネーターの果たす役割は大きい。

#### D. 考察

計画的減量症例から67例中8例の急性拒絶反応の発生をみた。計画的減量中に難治性・不可逆性の拒絶があつてはならないが、幸い2例ともタクロリムスの投与量の増量あるいはステロイドパルス療法により容易に治療できた。特に小児の慢性期の急性拒絶は成人のそれと違いステロイドパルスなどの治療によく反応し、難治性や慢性拒絶に移行することはまれであるとの報告もあるが、嚴重に経過を観察する必要がある。これらの症例を再度減量するかは慎重に検討すべきと思われるが、一定期間拒絶のな

い状態が続けば、再減量は可能と思われる。今後は症例選択、また、減量開始後のモニタリングのための科学的な指標が必要であり、臨床における免疫寛容の機構が解明されれば、さらに遺伝子導入などによる免疫寛容導入の臨床応用への道が開けることになると予測される。

東京女子医大における上記例における午前7時投与時と午後7時投与時のMPAの薬物動態の違いは吸収過程に大きな差を認めた。この理由として本例ではMMFの物理化学的性質、FKとの相互作用や食事の影響などが考えられる。しかし、両者のAUCには大きな差を認めなかったことと臨床拒絶反応や問題となる副作用を認めなかったことからこの投与方法を継続した。現在のところ、MPAの薬物動態パラメーターとその効果の関係が明らかではないことより、いくつかの指標を持って臨床効果と合わせ総合判断しながら投与設計を行なうことが肝要と思われる。MMFのTDMとしてよりよい指標を確立するために臨床例の薬物動態を詳細に検討している。

腎移植の研究では、10年移植腎生着率は生体腎で61%であり、死体腎55%であった。また、拒絶反応がなく、高脂血症がなく、高血圧症もない群での10年移植腎生着率は生体腎で70%、死体腎で74%であったことより、現在開発しつつある免疫抑制法の利用と高血圧症（収縮期圧130mm Hg以下、拡張期圧80mm Hg以下）と高脂血症（コレステロール220mg/l以下）の管理により10年生着率が10%から20%の向上が得られると予期される。移植腎長期生着の免疫学的要因に関しては既に4年前より長期移植腎生着例でCD28陰性ヘルパーT細胞の存在を確認し、腎移植例での検索を開始しており臨床経過との予測的研究が可能となり、今後1-2年でその意義が解明されると予測される。また、移植腎喪失の最大原因であるchronic allograft nephropathyのeffectorについて今回臨床例で確認されたmacrophageは既に動物実験では確認されており、ヒトで認められたことは非常に興味深い。今後、治療につながる可能性が大きくなり、移植腎生着の向上につながると推

察される。

臓器移植の長期成績をさらに向上させ、本邦で一般医療として定着させるためには、各臓器移植後患者の追跡調査が必須である。現在は各臓器ごとに移植数や追跡調査期間がまちまちであるので、登録システムを统一的に確立し、QOLを含めていつでも開かれた形で分析・評価できる体制ができつつある。腎移植登録の問題点を解決していくことにより、腎移植登録業務の継続実施を可能にし、かつデータの完全性や登録業務の効率化を図っていくことが可能と考えられる。

わが国においてレシピエントコーディネーターの役割と必要性について社会の理解は極めて低い。阪大病院で心臓移植におけるコーディネーターの仕事を分析して、役割、仕事分担、関係分野との連携のあり方を明らかにしつつある。

#### E. 結論

臓器移植長期成績向上のために、継続状ある移植登録システムの確立ができた。それぞれ臓器移植の免疫抑制療法が分析され、より有効な療法が開発されつつある。

また、患者支援のコーディネーターの重要性と教育方法が確立されつつある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) M.Kasahara, S.Ohwada, T.Takeichi, H.Kaneko, Tomomasa, A.Morikawa, K.Yonemura, K.Asonuma, K.Tanaka, K.Kobayashi, T.Saheki, I.Takeyoshi, Y.Morishita: Living-related liver transplantation for type II citrullinemia using a great from heterozygote donor. Brief Communications. 71(1)157-159.2001.

2) Y.Inomata, T.Nakamura, S.Uemoto, K.Tanaka, G.Wakabayashi, M.Shimazu: Domino Split-Liver Transplantation From a Living Donor: Case Reports of In

Situ and Ex Situ Splitting. Liver Transplantation. 7(2)150-153.2001

3) M.Ihira, T.Yoshikawa, K.Suzuki, M.Ohashi, S.Suga, K.Asonuma, K.Tanaka, Y.Asano: Correlation Between Human Herpesvirus 6 and 7 Infections after Living Related Liver Transplantation. Microbiol.Immunol.45(3)225-232.2001.

4) T.Yoshikawa, J.B Black, M.Uhira, K.Suzuki, S.Suga, K.Iida, Y.Saito, K.Asonuma, K.Tanaka, Y.Asano: Comparison of Specific Serological Assays for Diagnosing Human Herpesvirus 6 Infection after Liver Transplantation. Clinical And Diagnostic Laboratory Immunology.8(1)170-173.2001.

5) K.Tanaka, F.Oike, N.F. de Souza: Living and cadaveric split-liver donation: methods of overcoming a shortage in liver transplantation. Curr Opin Organ Transplant.6;59-63.2001.

6) H.Nagasaka, T.Yorifuji, H.Egawa, H.Kikuta, K.Tanaka, K.Kobayashi: Successful living-donor liver transplantation from an asymptomatic carrier mother in ornithine transcarbamylase deficiency. The Journal Of Pediatrics. 138;432-434.2001.

7) M.Takatuki, S.Uemoto, Y.Inomata, S.Sakamoto, M.Hayashi, M.Ueda, T.Kanematsu, K.Tanaka: Analysis of alloreactivity and intragraft

- cytokine profiles in living donor liver transplant recipients with graft acceptance. *Transplant Immunology*.8;279-286.2001.
- 8) M.Takatuki, S.Uemoto, Y.Inomata, H. Egawa, T.Kiuchi, M.Hayashi, M. Ueda, K.Tanaka: Living-donor liver transplantation for Caroli's disease with intrahepatic adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 8;284-286.2001.
- 9) T.Yoshikawa, M.Ihira, K.Suzuki, S.Suga, Y.Asano, K.Aonuma, .Tanaka, Y.Nishiyama: Primary human herpesvirus 6 infection in liver transplant recipients. *The Journal Of Pediatrics*. 138(6)921-925.2001.
- 10) H.Motohashi, S.Masuda, T.Katsura, H. saito, S.Sakamoto, S.Uemoto, K.Tanaka, K.Inui:Expression of Peptide Transporter Following Intestinal Transplantation in the Rat. *Journal of Surgical Research*. 99;294-300.2001.
- 11) H.Terazaki, Y.Ando, M. Nakamura, K.Obayashi, S.Misumi, S.Shoji, S.Yamashira, K. Nakagawa, T.Ishizaki, O.Suhr, S. Uemoto, Y.Inomata, K.Tanaka: Variant Transthyretin In Blood Circulation Can Transverse The Blood-Cerebrospinal Barrier: Qualitative Analyses Of Trnasthyretin Metabolism In Sequential Liver Transplantation. *Transplantation*.72(2)296-299.2001.
- 12) Y.Ogura, O. M.Martinez, J.C. Villanueva, J. F.Tait, H.W.Strauss, J.P.T.Higgins, K.Tanaka: APOPTOSIS AND ALLOGRAFT REJECTION IN THE ABSENCE OF CD8+ T CELLS1. *Transplantation*.71(12)1827-1834.2001.
- 13) S.Fukatsu, I.Yano, T.Igarashi, T.Hashida, K.Takayanagi, H.Saito, S.Uemoto, T.Kiuchi, K.Tanaka, K.Inui: Population phamacokinetics of tacrolimus in adult recipients recieving living-donor liver transplantation. *Eur J Clin Pharmacol*.57;479-484.2001.
- 14) M.Takatsuki, S.Uemoto, Y.Inomata, H.Egawa, T.Kiuchi, S.Fujita, M.Hayashi, T.Kanematsu, K.Tanaka: Weaning of immunosuppression in living donor liver transplant recipients. *Transplantation*.72(3)449-454.2001.
- 15) Sakon M., Aono Y., Ueda A., Tsuji Y., Umeshita K., Nagano H., Dono K., Nakamori S., Monden M.: Involvement of calcium influx in hypoxia-induced bleb formation in human umbilical vein endothelial cells. *Tranaplantation*.33;898.2001.
- 16) Tamura S, Kato T, Berho M, Misiakos EP, O'Brien C, Reddy KR, Nery JR, Burke GW, Schiff ER, Miller J, Tzakis AG: Impact of histological grade of hepatocellular carcinoma on the outcome of liver transplantation. *Arch Surg*.

136;25-30.2001.

17) Wang M, Sakon M, Umeshita K,  
Okuyama M, Shiozaki K, Nagano H,  
Dono K, Nakamori S, Monden M:  
Prednisolone suppresses ischemia-  
reperfusion injury of the rat liver by  
reducing cytokine production and calpain  
 $\mu$  activation.

J Hepatol.34;278-283.2001.

18) Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y,  
Egawa H, Kiuchi T, Fujita S, Hayashi M,  
Kanematsu T, Tanaka K: Weaning of  
immunosuppression in living donor liver  
transplant recipients.

Transplantation.72;449-454.2001.

19) Fahmy N, Rayman P, Farver  
CF, Bukowski RM, Novick AC, Finke  
JH, Fairchild RL

T.Kondo, H.Toma: Expression of  
chemokine and chemokine receptor genes  
in renal tumors. AUA 96th Annual  
Meeting. Anaheim. J Urol.

165(5)126.2001.

20) T.Tokumoto, K.Tanabe, H.Shimmura,  
H.Toma: The role of real-time PCR assay  
for prevention of Epstein-Barr virus-  
associated post-transplant  
lymphoproliferative disease  
in renal transplant recipients. AUA 96th  
Annual Meeting. Anaheim. J Urol.

165(5)385.2001.

G. 知的所有権の取得状況  
特になし

分担研究報告書  
臓器移植長期予後に及ぼす組織適合性の意義に関する研究

分担研究者	柏原英彦	国立佐倉病院長
研究協力者	木村彰方	東京医科歯科大学教授
	打田和治	名古屋第二赤十字病院外科医長
	福嶋教偉	大阪大学医学部第一外科講師
	寺岡慧	東京女子医科大学教授
	酒巻建夫	国立佐倉病院医長

研究要旨 今年度は（社）日本臓器移植ネットワークの斡旋の元で死体腎移植を行った患者の組織適合性抗原および腎生着について解析を行った。その結果マッチングを基盤とした検索・選択を行ってきた結果、HLA抗原のホモザイガス待機患者が選ばれにくいという状態であった。この点は最近導入されたミスマッチを基盤においた検索・選択を実施することにより解消されると考えられる。移植腎生着に関しては、ドナー年齢、レシピエント性別、レシピエント年齢により強く影響を受けるが、HLA-DR抗原やABDR抗原の不適合が増加すると長期生着に不利になることが確かめられた。既登録者のブランク抗原の解消にはDNAタイピングが有力な方法である。IgGクラスPRA抗体陽性者には移植後拒絶・廃絶された症例が多く含まれることから、安全な再移植の機会を確保する上にも高精度のタイピングや適合性が重要であることが認識された。臓器移植ネットワークのHLA検査法がHLAクラスI抗原のタイピングでも抗血清法からDNA法に移行先立ち、DNAタイピングから検索に読み替える方法の試案、検査方法等についてのマニュアルを作成して、関係機関に配付した。

A. 研究目的

HLA抗原の適合性が臓器生着に及ぼす影響が手術手技の開発、薬剤の開発や免疫抑制法の進歩に伴い、短期的にはわかりにくい状況になっている。一方の要因にHLAタイピングが古い時代のものにはブランクやミスタイプが存在し、そのデータをもとに解析するために正確な解答が得られにくいという側面がある。最近ではクラスI抗原も血清学的手法からDNA手法を用いたタイピング法に移行しつつあり、精度を飛躍的に向上させることも可能である。死体腎移植の医療現場においてドナーとレシピエントのHLA

型の適合がどの程度の移植成績に影響しているかを把握することが重要である。

移植先進国の欧米では移植医療が定着し、2回目の移植、3回目の移植が日常的に行われるが、その時点で問題となっているのが、既存抗体（PRA）である。

広範なパネルと反応する場合には移植が受けられないと言う事態になり、PRAを低下させる有効な手段がないので大きな障碍になっている。今年度、本研究班では臓器移植ネットワークの斡旋のもとに実施された死体腎移植のHLA適合性と移植腎生着への影響を調べ、検討することとした。PRA検査についても継続

的な調査を実施した。

## B. 研究方法

(社)日本臓器移植ネットワークより腎移植患者データの入手

1995年4月より2000年12月までネットワークが斡旋をした死体腎移植症例の、移植日、ドナーおよびレシピエントの性別、年齢、HLA-A,B,DR抗原、透析離脱の有無、術後の透析日数、2001年3月までの転帰、ブロック外移植の有無の項目である。

### HLAデータの修正

本研究班の前進である厚生科学研究費補助金、免疫・アレルギー等研究事業、臓器移植部門、臓器移植の社会資源整備に向けての研究(北側班)、分担研究:HLA検査と臓器移植ネットワークのあり方に関する研究—臓器移植ネットワークにおけるHLA検査システム—(分担研究者:柏原英彦)において実施した1995年4月かた3年間のほぼ100例のドナーおよびレシピエントのDNAタイピング結果をふまえて、検索時のHLA型を修正した。

### マッチングおよびミスマッチング数の算定

すべてHvG側から、すなわち異なったドナーHLA抗原が受腎者に抗原刺激するかどうかの観点から算定した。ホモザイゴウトの取り扱いが適合している場合には2とせず1とし、不適合の場合にも2とせず1とした。その結果、異なった2抗原が表現されているヘテロザイゴウトの場合には適合数と不適合数を合計すると2であるが、ホモザイゴウトの場合は1である。古いタイピングではごく一部の例で、たとえばDR5,DR6と親抗原で入力されていたものがあつたが、現在の検索に使用している子抗原優先原則に則り算定した。親抗原で連鎖不平衡もなく子抗原が推定できない場合にはマッチと見なしミスマッチとは算定しなかった。

### 移植腎生着とHLA適合性等の分析

分析対象には、腎移植透析離脱を経験した症例のみに限定した。生着期間は月数とし、再透析に戻った症例および死亡した症例も同等に扱った。統計ソフトとしてはSPSSを用い、Cox回帰分析法およびKaplan-Meier法にて解析した。有意差の検定にはlog rank法や $\chi^2$ 乗法を用いた。

### HLAデータの精度管理

ネットワークに腎臓移植希望登録者のHLAクラスIブランク抗原が連鎖不平衡から取り漏らしが考えられる例や日本人ではきわめてまれな型で判定ミスがあると考えられる例合わせて200例をDNAタイピング法にてリタイピングし、SBT法あるいはRSCA法により確定した。

### PRAの検討

前年度に引き続き国立佐倉病院に腎移植希望登録を行っている患者に対してリンパ球細胞傷害性試験(LCT)法によりTリンパ球に対する抗体の有無を調べた。さらにHLA抗原結合LATトレイによりIgGクラス抗体の有無を調べた。合わせて大阪大学の心移植待機中患者のPRAを実施した。

## C. 研究結果および考察

1. 移植後の透析離脱症例数  
臓器移植ネットワーク発足から2000年12月までの死体腎移植症例数913例中、術後透析を離脱したのは832名(91.1%)であつた。そのうちブロック外で移植を受けたのは96名(11.5%)であつた。透析離脱不能例は81例(8.9%)で、ブロック外は12名(15%)であつた。離脱不能例ではブロック外移植の率がやや多いものの有意さは認められなかつた(表1)。

### 2. ホモザイゴウトの頻度

HLA-DR座、A座、B座における1抗原のみ表現しているホモザイゴウトの割合はドナーで、12.9%、29.1%、10.5%、移植を受けたレシピエントでは4%、



1.4%,7%、希望登録者では18.9%、25.4%12.5%であった(表2)。移植を受けた人のホモザイゴウトの割合が有意に低く、ホモザイゴウトの待機患者は選ばれにくい状況であった。このことはマッチングに基準をおいた選択方法を採用していたためにドナーHLA抗原とヒット回数が少なかったことを指している。

### 3. 基本統計量

統計解析に用いた基本統計量は表3に示したが、HLA-DR, A, Bの適合度がよく、観察期間が最長でも71ヶ月と短く、85%という多くの症例で生着中のためにHLAと生着成績の出にくい状況となっていた。術後の透析期間の平均は13.23日であり、術直後から利尿の見られる生体腎移植や脳死下で臓器提供をする諸外国の死体腎移植とは際違った相違点を示していた。ドナー及びレシピエントの性別では男性が68%と66%、女性が32%と34%であり、ほぼ2:1の比率になっていた。

### 4. 生着成績に及ぼす項目

Cox回帰分析の結果ドナー年齢、レシピエント性別、レシピエント年齢において5%以下で有意差が認められた(表2)。この表には示していないが、高齢者及び小児のドナーでは成績が悪く、レシピエントが女性の場合には成績が良く、レシピエント年齢が若いほうが成績が良い傾向がある。ブロック外移植も成績がよいがHLAの適合性と関連がある。HLAの適合性ではDRの適合性がABの適合性より影響が大きいことを示していた。

### 5. HLA適合性と移植成績

DR抗原のマッチングと移植成績については0マッチ群ではやや成績が悪いが、症例数が少ないために有意差が認められなかった(図1)。2マッチ群と1マッチ群では60ヶ月まではほぼ同じ曲線をたどるが、60ヶ月をすぎると2マッチ群では横ばいなのに対して、1マッチ群では落ちる傾向があるが、今後経過観察を

継続する必要がある。DR抗原のミスマッチと移植成績では2ミスマッチ群では有意に悪いことが明らかとなった。0ミスマッチ群と1ミスマッチ群ではほとんど差が認められなかった(図2)。HLA-AB抗原の適合に関しては60ヶ月を過ぎると各群間では差が出てくる傾向があるが、統計的な有意差は出ていない。また生着と適合性の優劣とは一致していなかった(図1)。

HLA-AB抗原のミスマッチについて見ると4ミスマッチが最も成績が悪いように見えるが、統計的には有意ではなかった(図4)。HLA-ABDR6抗原解析では、症例数が少ないので0-2マッチ群をまとめて1群に、4-6ミスマッチ群をまとめて1群として解析した。マッチングで見ると0-2マッチ群では6マッチ群や3マッチ群に比べて有意に低下していることが分かった( $p=0.049$ ,  $p=0.0037$ )(図5)。ミスマッチで見ると4-6ミスマッチ群では移植早期に移植腎が廃絶される傾向が見られた(図6)。

性別による移植成績が異なることが分かったが、さらに細かく見ると、男性から女性への移植が最も成績がよく、同性間の移植はほとんど差が認められなかった。また、女性の腎臓を移植された場合は統計的に有意差はないが同性間の移植より20ヶ月から40ヶ月の間は確かに悪いように見えるが、60ヶ月を過ぎるとむしろよい傾向がある(図7)。これらの現象は体重差による移植後の移植腎への負荷やホルモナルな影響によると考えられてきたが、HLA抗原の影響があるのかないのか調べた。そのために強い抗原性であるHLA-A,B抗原の中での交差反応性エピトープグループ(CREG)に分類し(表5)、適合性を調べた。A座については4群にB座については3群に区分した。最も移植成績のよい男性から女性への移植成績ではHLA-A抗原の2マッチ群では1マッチ群に比較してよい傾向を示していた( $p=0.07$ )(図8)。女性から男性への移植成績では同様に0ミスマッチ群が1ミスマッチ群に比較して良好であった( $p=0.0299$ )(図3)。男性から男性への移植成績はA座

のCREG分けに対して、むしろ逆に1マッチのほうが2マッチよりよい期間が認められている（有意差なし）。

#### 6. HLA抗原の精度管理

ブランクでは多くの例でデータの修正が必要であった。それ以外でも誤りが散見されたので、古いタイピング例については積極的にリタイピングを実施することになった。

#### 7. 既存抗体検査

前年度に引き続き腎移植希望登録患者の既存抗体検査を実施すると、リンパ球細胞傷害性試験（LCT）法による既存抗体（panel reactive antibody, PRA）検査が陽性となったものには前年度にIgGクラス抗体を保持していたものが引き続き含まれており、IgGクラス陰性であったものは継続性が弱いことが判明した。今年度あらたにLCT法にて陽性であったものはIgGクラスの抗体ではない傾向が認められた。IgGクラス陽性者には生体腎死体腎移植を問わず実際に移植を受けて再度移植希望登録を行ったものが、多数占めていた。このことは拒絶時か拒絶後かは明らかではないが、不適合であったドナー抗原に対してPRA抗体を産生し、再移植の障碍となるものと考えられる。

#### E. 結論および考察

組織適合性と移植成績を解析する過程で、2001年秋まで行われていた受腎者検索ではHLA抗原をホモザイガスに表現する待機患者では選ばれる機会が少なかったことが判明した。これは、腎移植ネットワーク発足時、その後他臓器移植も加わり臓器移植ネットワークに改名されたが、HLA抗原の検査は抗血清法で行われており、ブランク抗原がホモザイゴウトの場合以外に、新抗原であるある場合と、検査試薬の不備とドナーや透析患者の弱いHLA抗原表現のための取り漏らしの場合が存在した。このために確実に同定した抗原の適合を原則として検索し、選択することは合理的でもあった。しかし、その後、DNA配列の決定やDNAタイピング法が開発・導入され

ると未知の抗原がほとんどなくなり、1抗原のみが同定される場合には家族の

HLA型を調べなくてもホモザイゴウトと判断することができるようになった。このことから未知抗原によるミスマッチの不安が解消され、抗原の表現の強弱による影響もないので（設計図のDNAを調べるので）、検索方法をドナー側のミスマッチ抗原数を基準にすることが可能となった。

ドナー年齢が移植成績に大きく影響することは、高齢者の腎臓そのものが加齢の影響を受けていることに加え、ドナー不足のために心臓死ドナーからの提供を受けていることや、高年齢ドナー臓器では虚血性の障害を受けやすいことなどが相乗的に影響しているためと考えられる。

このことはさらに移植手術後透析離脱ができないことにも影響を及ぼしていると考えられる。小児の臓器も発達途上にあり移植直後に廃絶されている例が認められている。受腎者の性別や年齢も移植成績に影響を及ぼしていた。

本研究班のテーマであるHLA抗原の適合ではネットワークの選択が現実には適合度の高い順に移植されているので、適合度の低い群の症例数が少なく、統計的にも有意差が出にくい状況であった。適合度の悪い例などはブランクであった抗原が再タイプされた時にミスタイプが判明した例で偶然にミスマッチ増加したような少数例である。移植後の経過追跡期間も最長で71ヶ月と短く、その時点でも70%以上の生着率を示しているので、有意な分析結果が出にくい状況となっていた。症例数でも、細かなグループに分けて分析をするには十分な数とはいえない状況であった。

DR抗原では、2抗原がミスマッチの場合には移植後移植臓器が早期に廃絶される傾向があり、DR抗原の適合度をクラスIのA、B抗原に優先させることの妥当性を示している。クラスI、A、B抗原の適合性と移植成績では明瞭な結果は得られていないが、HLA-ABDR6抗原の適合性について見ると、適合度の悪い例は早期に廃絶される傾向を示していた。

ドナー性別およびレシピエント性別の組

み合わせにより移植成績が異なることに対して移植腎に対する負荷やホルモナルな環境の違いなどのメカニズムが考えられているが、男性から女性に移植した群と女性から男性に移植した群においても、A座のCREGグループマッチングの適合性が重要であったことは、免疫学的な機序の存在を示唆するものである。男性から男性への同性間での移植ではむしろ1マッチのほうが良好な傾向を示していたことは、抗原刺激が有利に働く可能性があるのかもしれない。

移植後の追跡期間が短いので、今後さらに10年以上の長期に渡り経過を観察する必要がある。また今回の本研究班の研究では移植ペアのHLAを全例について再度確認したわけではないので、親抗原のままになっているなど適合数に変更になる例が残されている可能性がある。将来的に4桁レベルでのタイピングの適合がどのような影響があるのかを検討する必要があるだろう。

#### F. 研究発表

##### 1. 学会発表

酒巻建夫、柏原英彦、坂本薫、他：  
腎移植希望者の既存抗体について。第37回日本移植学会総会、東京、2000年12月。

##### 2. 論文発表

Obuchi N, Takahashi M, Nouchi T, Satoh M, Arimura T, Ueda K, Akai J, Ota M, Naruse T, Inoko H, Numano F, Kimura A: Identification of MICA alleles with a long Leu-repeat in the transmembrane region and no cytoplasmic tail due to a frameshift deletion in exon 4. *Tissue Antigens* 57: 520-535, 2001

Ubalee R, Suzuki F, Kikuchi M, Tazanor O, Wattanagoon Y, Ruangweerayut II R, Na-Bangchang K, Karbwang J, Kimura A, Ito K, Kanda T, Hirayama K: Strong association of a tumor necrosis factor- $\alpha$  promoter allele with cerebral malaria in Myanmar. *Tissue Antigens*, in press

Tsuchiya K, Kimura A, Kondo M, Nishimura Y, Sasazuki T: Combination of HLA-A and HLA class II alleles controls the susceptibility to rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens*, in press

Sakaguchi M, Nakayama T, Kaku H, Taniguchi K, Saito S, Kimura A, Inoue S: Analysis of HLA in children with gelatin allergy. *Tissue Antigens*, in press

#### 3. マニュアル作成

厚生科学研究ミレミアムプロジェクト

「ヒトゲノム・再生医療等研究事業」

「臓器移植の成績向上と開発に関する研究；臓器移植長期予後に及ぼす組織適合性の意義」

主任研究者：深尾立、分担研究者：柏原英彦 班作成

臓器移植におけるHLA-DNAタイピングマニュアル

監修・編集：木村彰方、酒巻建夫

発行：国立佐倉病院 発行日：平成13年7月 総ページ数：76

表1 透析離脱の有無と腎配分

透析離脱	ブロック内移植	ブロック外移植	計
有	736	96	832(91.1%)
	(88.5%)	(11.5%)	
不能	69	12	81(8.9%)
	(85%)	(15%)	
合計			913

$\chi$ 二乗値=0.76 2000年12月末まで

表2 HLA表現抗原数

HLA		ドナー		レシピエント		登録	DvR
クラス	表現	n	頻度%	n	頻度%	頻度%	$\chi$ 二乗値
DR	1抗原(ホモ)	107	12.9	33	4	18.9	42.71
	2抗原	725	87.1	799	96		
A	1抗原(ホモ)	242	29.1	128	15.4	25.4	45.17
	2抗原	590	70.9	704	84.6		
B	1抗原(ホモ)	87	10.5	58	7	12.5	6.35
	2抗原	745	89.5	774	93		
AB	2抗原(ホモ)	42	5	15	1.8		43.7 (df2)
	3抗原	245	29.4	156	18.8		
	4抗原	545	65.5	661	79.4		
total		832		832			

表3

## 基本統計量

変数	平均値	中央値	最頻値	標準偏差	最小値	最大値
HLA-DR適合数	1.72	1.73	2	0.48	0	2
HLA-AB適合数	2.33	2.32	2	0.98	0	4
HLA-A適合数	1.27	1.3	1	0.59	0	2
HLA-B適合数	1.05	1.06	1	0.64	0	2
HLA-ABDR適合数	4.05	4.02	4	1.11	0	6
HLA-DR不適合数	0.14	0.14	0	0.37	0	2
HLA-AB不適合数	1.28	1.24	1	0.98	0	4
HLA-A不適合数	0.44	0.41	0	0.57	0	2
HLA-B不適合数	0.84	0.82	1	0.65	0	2
HLA-ABDR不適合数	1.42	1.36	1	1.09	0	6
ドナー性別(女0、男1)	0.68	0.68	1	0.47	0	1
ドナー年齢	44.99	49.56	63	17.38	1	74
レシピエント性別(女0、男1)	0.66	0.66	1	0.47	0	1
レシピエント年齢	44.19	45.97	48	11.1	3	69
術後透析期間(日)	13.23	10.06	0	21.75	0	369
配分(ブロック内0、外1)	0.12	0.12	0	0.32	0	1
観察期間(月)	33.81	32	11	20.32	0	71
Censor(event0、打ち切り1)	0.85	0.85	1	0.36	0	1

n=832

表4

## Cox回帰分析

項目	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp(B)
ドナー年齢	0.017	0.006	8.582	1	0.003	1.017
レシピエント性別	0.456	0.204	4.988	1	0.026	1.579
レシピエント年齢	0.019	0.009	4.398	1	0.036	1.02
ブロック外移植	-0.43	0.377	1.302	1	0.254	0.651
HLA-DRマッチング	-0.161	0.179	0.81	1	0.368	0.851
移植後透析期間	0.002	0.003	0.479	1	0.489	1.002
ドナー性別	-0.126	0.189	0.448	1	0.504	0.881
HLA-ABマッチング	-0.035	0.153	0.052	1	0.819	0.966

図1

# 腎移植生着

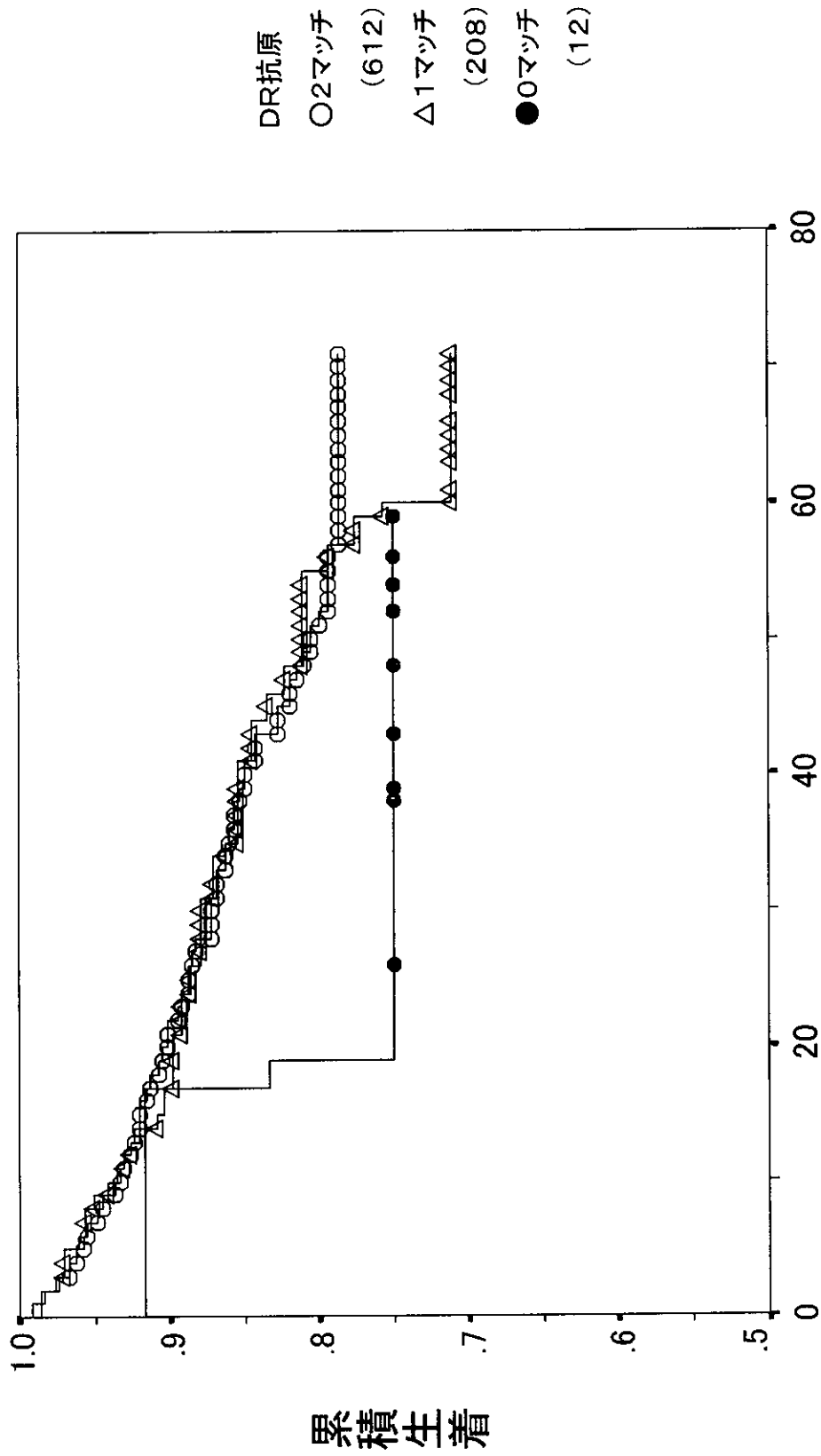


図2

# 腎移植生着

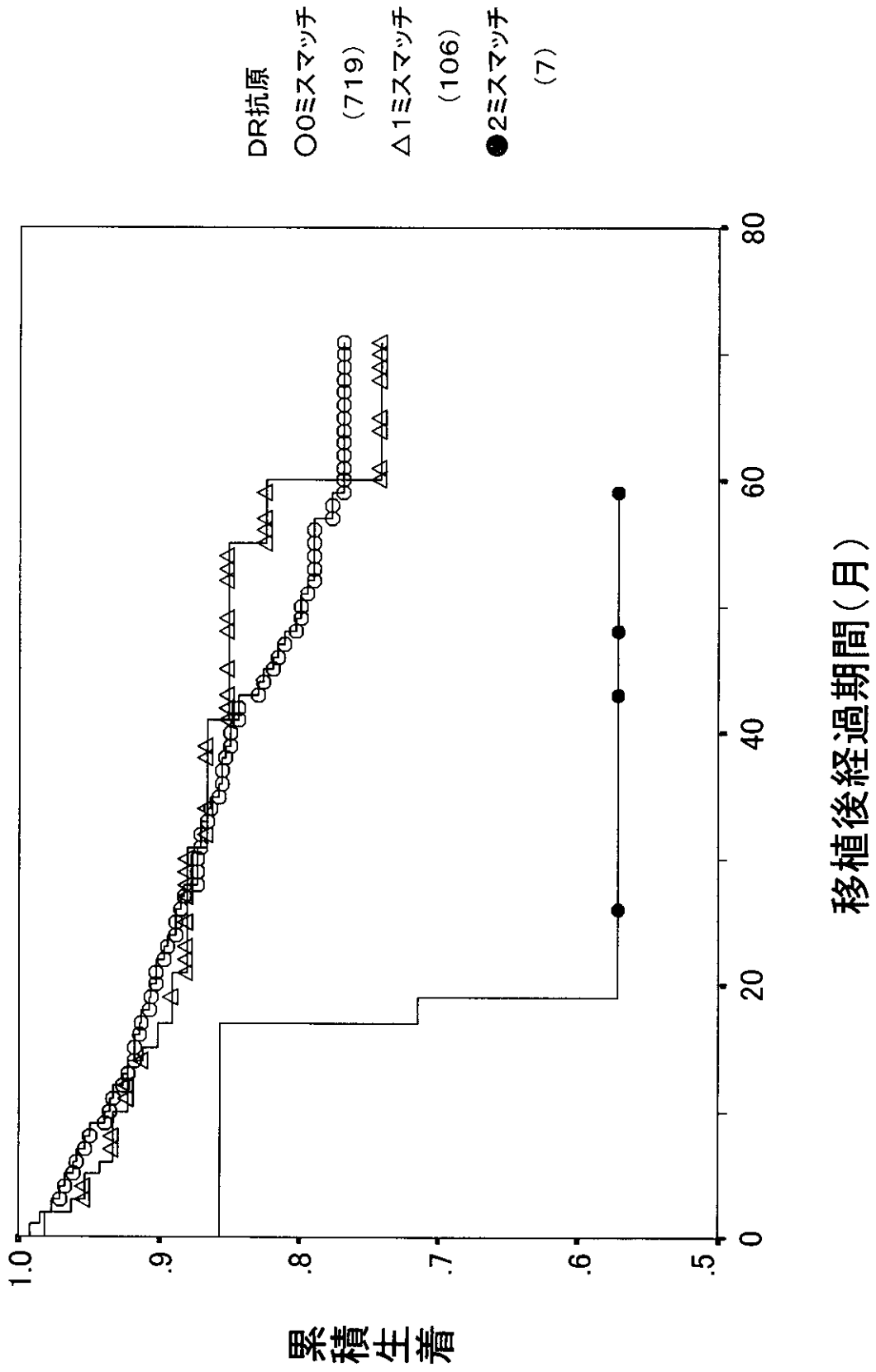
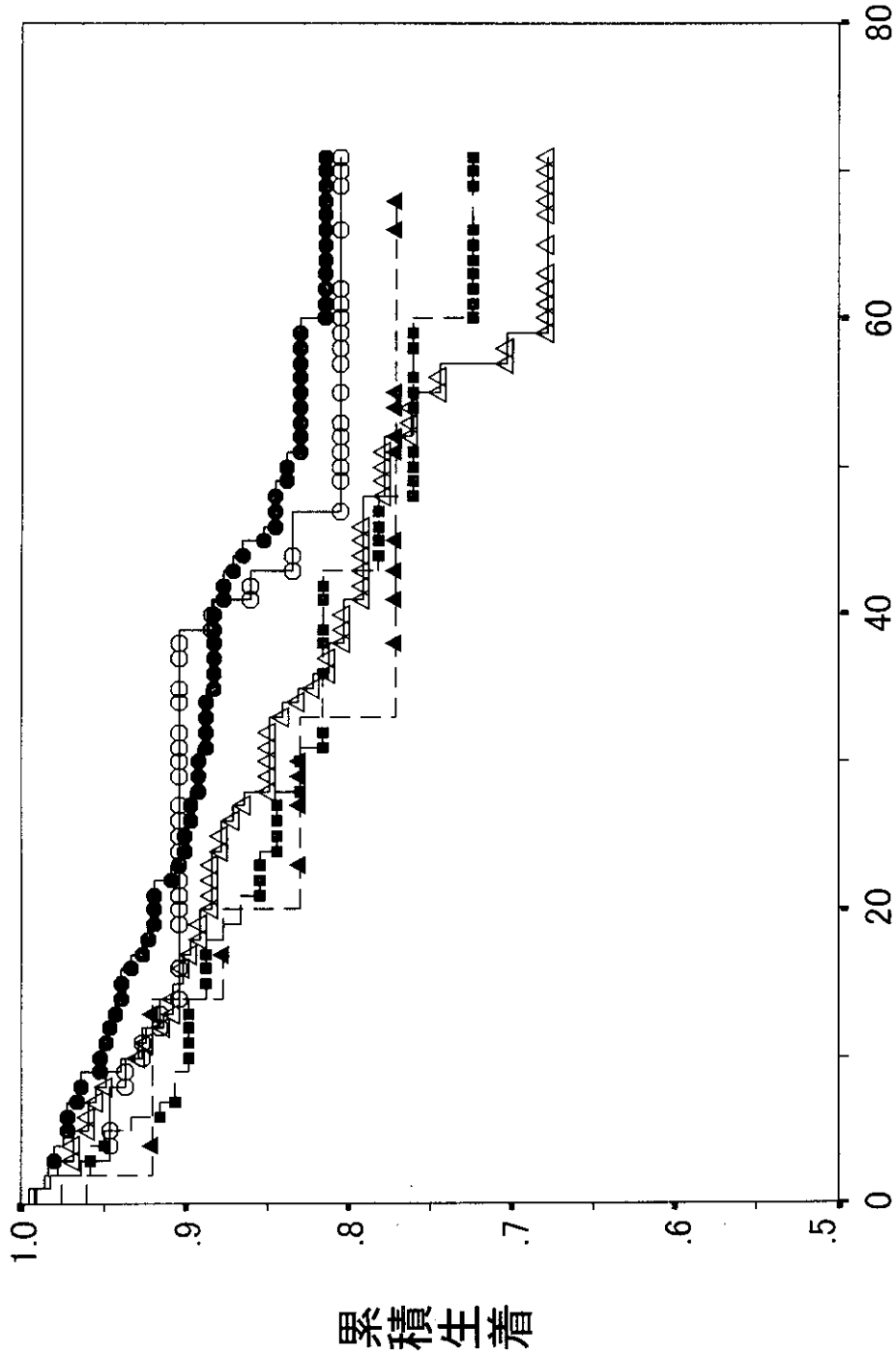


図3

# 腎移植生着



移植後経過期間(月)



図4

# 腎移植生着

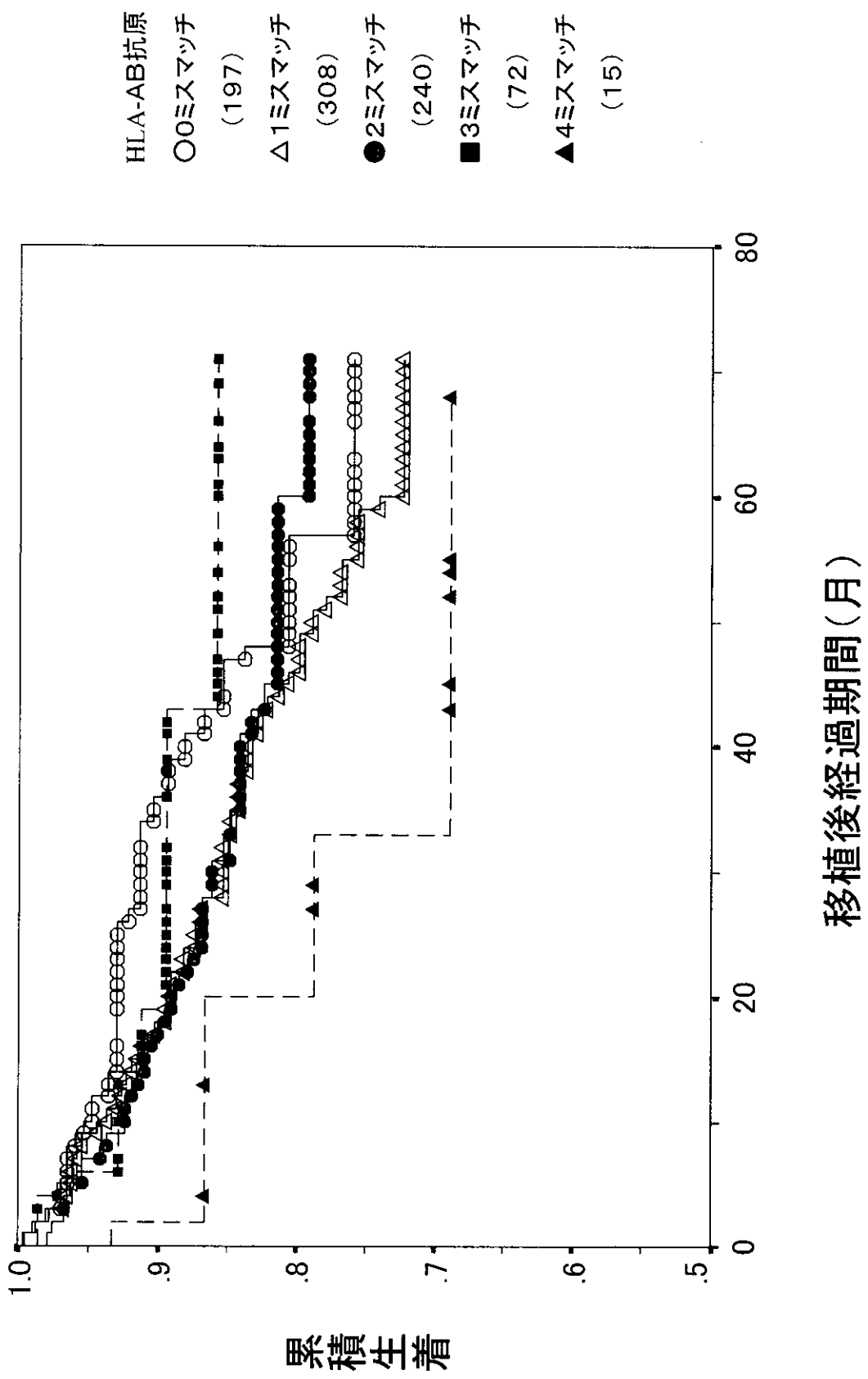


図5

# 腎移植生着

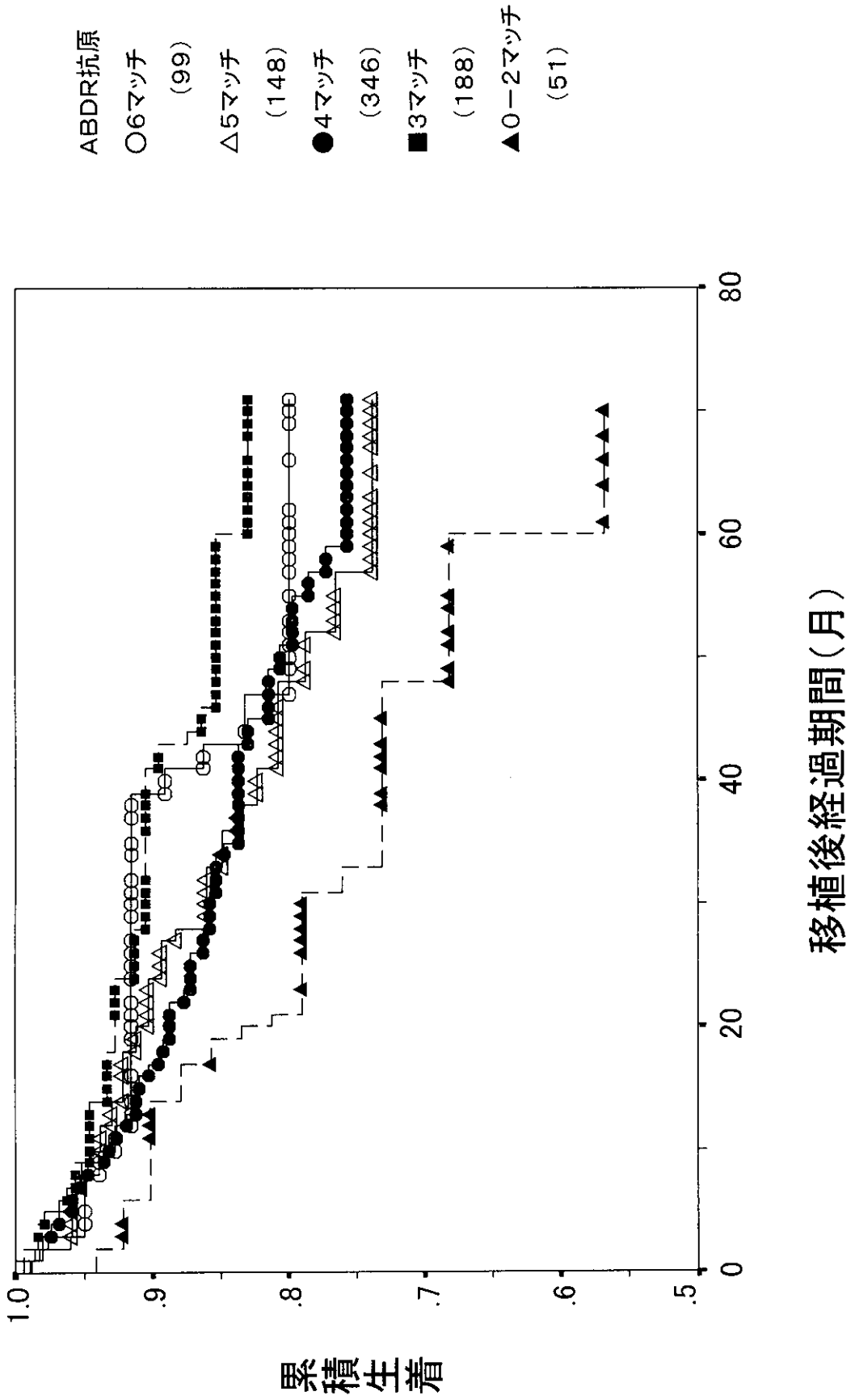


図6

腎移植生着

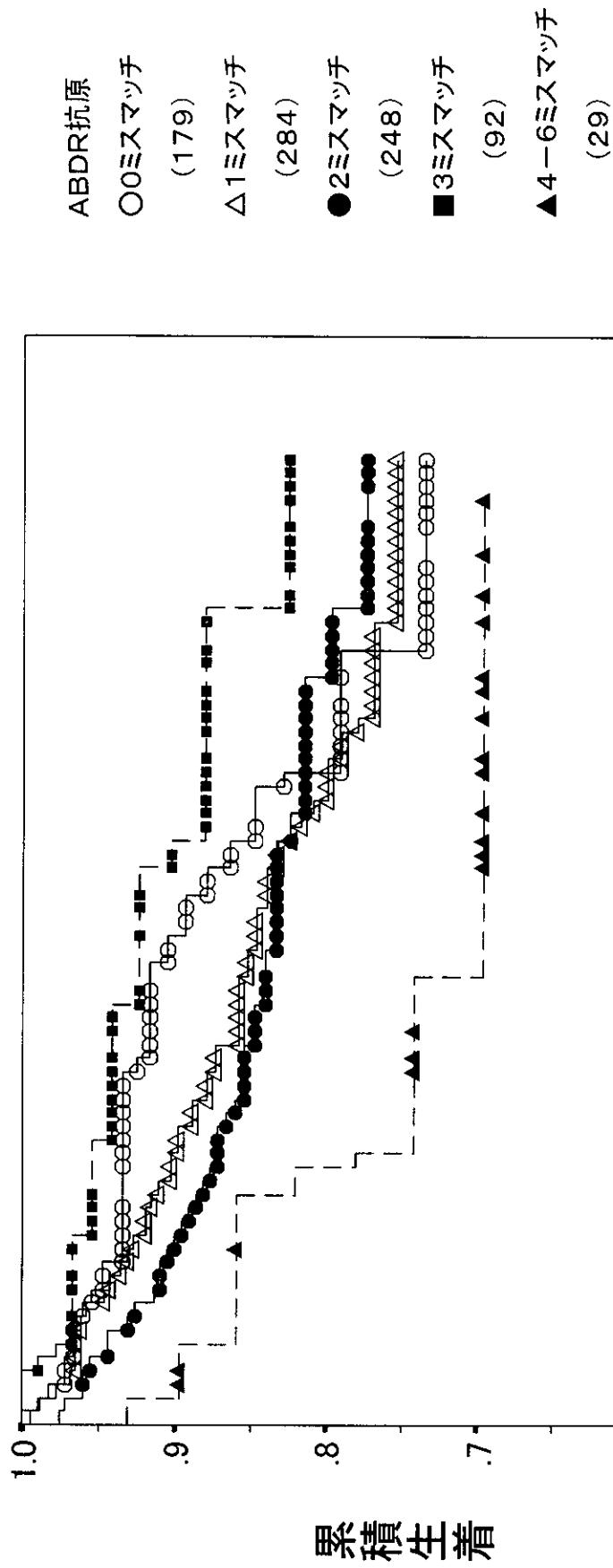


図7

# 腎移植生着

