

抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作における免疫グロブリン静注療法(IVIG)の有用性と問題点

小林 博人¹⁾³⁾ 石田 英樹²⁾³⁾

近年、免疫グロブリン静注療法 (IVIG) の適応疾患・病態は拡大し、2019年に「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」が適応となった。導入時免疫抑制療法の進歩により、移植早期の細胞性拒絶反応は著明に減少したが、レシピエントがドナー特異的抗体 (donor specific antibody : DSA) を有する場合、脱感作を行わないと抗体関連拒絶反応 (antibody mediated rejection : AMR) を引き起こし、移植腎機能障害や機能廃絶を来す。

IVIGは、血漿交換やリツキシマブとの併用で、クロスマッチ陽性、DSA高感作症例に対する有用性が示されている。しかし、脱感作を実施する明確なカットオフ値や最適な投与量、スケジュールは示されておらず、標準化された検査方法もまだないのが現状である。また、脱感作に成功し、移植が実施できても、AMRが生じた場合の治療方法や術後に新たに生じたDSAが関与するAMRについての治療方法も確立されていない。

まだ残された問題は多いが、脱感作により今まで移植実施の適応外であった慢性腎不全患者に腎移植という根治療法が提供できるようになったのは意義があることである。

キーワード：腎移植、術前脱感作、免疫グロブリン静注療法 (IVIG)、抗ドナー抗体

はじめに

静注用免疫グロブリン (Intravenous Immunoglobulins : IVIG) は、免疫グロブリン欠損患者にとって欠かせない治療方法であるが、1980年代から自己免疫疾患や全身性炎症性疾患における有効性が確認され、様々な疾患や病態の治療に用いられている^{1)~3)}。

本邦でも1976年に低・無ガンマグロブリン血症、重症感染症に適応症が承認されてからIVIGの適応症は拡大しており、2019年には「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」が追加された。

近年、免疫抑制療法の著しい進歩により、本邦での2010年から2017年の集計では、生体腎 (解析8,132症例) の生着率は1年98.7%、5年94.1%と良好な成績を収めている⁴⁾。移植早期の細胞性拒絶反応は、15%程度まで著明に減少した⁵⁾が、強力な導入時免疫抑制療法を行っても、難治性の拒絶反応を来す症例があり、その原因としてドナー特異的抗体 (donor specific antibody : DSA) が関与する抗体関連拒絶反応 (antibody mediated rejection : AMR) による機序が指摘されている⁶⁾⁷⁾。AMRは移植腎機能障害や機能廃絶の主たる原因となり、移植前にDSAが認められる場合は、脱感作を

施行しなければ、急性/活動性AMRを引き起こし移植腎機能廃絶に至る。

本邦では、特に非血縁 (配偶者) 間の腎移植が多く、生体腎移植の約40%を占めている⁴⁾。夫婦間移植で夫から妻への移植の場合、妊娠により夫のヒト白血球抗原 (Human Leukocyte Antigen : HLA) に対するDSAを保有することがあり、組織適合性検査のリンパ球クロスマッチ (cell-based cross-match : XM) が陽性の場合、移植は適応外となる。また、過去の輸血や移植により同種HLAに感作され、レシピエントが高力価のDSAを保有する場合も、移植回避を検討する必要がある。そこで、レシピエントがDSAを保有する場合、抗体価を下げる治療、すなわち術前脱感作療法を実施することで移植機会を得ることが可能となる。

抗HLA抗体の検出方法とその解釈

抗HLA抗体の検出方法

移植に影響を及ぼす抗体として、ABO式血液型抗体、ヒト白血球抗原 (Human leukocyte antigen, HLA) 抗体、Major histocompatibility complex class I-related chain A (MICA) 抗体などがある。HLA抗体は、妊娠、

1) 東京女子医科大学東医療センター輸血・細胞治療部

2) 東京女子医科大学移植管理科

3) 東京女子医科大学泌尿器科

〔受付日：2020年8月24日、受理日：2020年10月29日〕

表1 抗HLA抗体の検出方法と特徴

検査方法		感度	ドナー特異性
リンパ球クロスマッチ	CDCXM (補体依存性細胞傷害試験)	+	+
	AHG-LCT	++	+
	FCXM (フローサイトクロスマッチ検査)	+++	+
	ICFA	+++	+
Solid-phase immunoassay	ELISA*	+++	+
	Bead-based array assay*	++++	+

CDCXM: Complement Dependent Cytotoxicity Crossmatch, AHG-LCT: anti-human globulin-lymphocyte cytotoxicity test, FCXM: Flow Cytometric Crossmatch, ICFA: immunocomplex capture fluorescence analysis, ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, *ELISA および Bead-based array assay に同定試薬を用いた場合の感度とドナー特異性

表2 Bead-based array assay の種類

使用目的		ビーズの特徴	キット構成・商品名**			
			LAB Screen®	LIFECODES®	WAKFlow®	FlowPRA®
スクリーニング	抗HLA抗体の有無	1ビーズに複数のパネル細胞由来のHLA抗原	Mixed	Life Screen Deluxe	Screen	Screening
	抗HLA抗体の種類(class I, class II)	1ビーズに複数のパネル細胞由来のHLA class I または class II 抗原		LSA class I LSA class II	MR	
HLA抗体特異性同定	抗体特異性同定	1ビーズに1種類の精製HLA抗原	Single antigen	LSA Single Antigen	特異性同定試薬	Single antigen
	日本人発現抗原を同定, DSAの同定		Supplement			
PRA*	%PRAとおおよその特異性	1種類のパネル細胞のHLA抗原	PRA			Specific
検出器			Luminex®			フローサイトメーター

*PRA: panel reactive antibody, **: キット構成・商品名は2020年10月現在のものである。

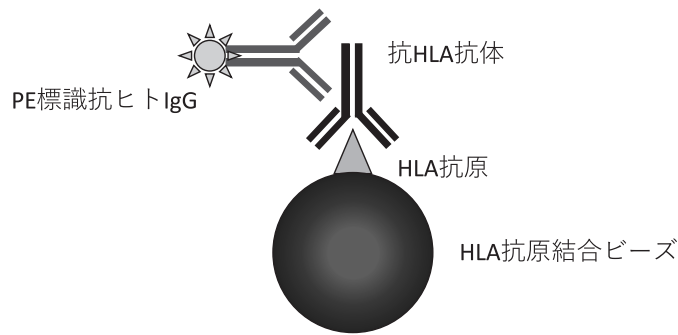
輸血⁸⁾⁹⁾, 臓器移植等により, 同種HLAに感作された際に産生される¹⁰⁾. ドナーのHLAまたはnon-HLAに特異的な抗体がレシピエントに存在する場合は, DSA陽性という.

既存抗体検査法は, ドナーリンパ球を標的抗原として用いるXMと抽出したHLA抗原や精製HLA分子を標的として用いるSolid-phase Immunoassayの2種類に大きく分類される(表1). XMには, レシピエント血清をドナーリンパ球(T, B, T+B)と混合し, ウサギ補体を加え, 補体依存性細胞障害活性を確認するXM(Complement-Dependent Cytotoxicity crossmatch: CDCXM, CDCはLymphocyte Cytotoxicity Test: LCTとも呼ばれる)とドナーリンパ球とレシピエント血清を反応させ, 蛍光標識二次抗体を用いてドナーリンパ球に結合した抗体量をフローサイトメトリーで検出するXM(Flow-cytometric crossmatch: FCXM)がある. また, CDC検査の感度を上げるために抗ヒトグロブリン抗体を加えるanti-human globulin-lymphocyte cytotoxicity test (AHG-LCT)がある. 高感度のFCXMではCDCXMでは検出できないDSAを検出することが

でき, 同時に蛍光標識されたCD3, CD19またはCD20を用いることでT細胞, B細胞XMを同時に行うことができる. 近年, antigen capture法を応用したimmunocomplex capture fluorescence analysis (ICFA)法というLuminex®を用いるXM法が開発された¹¹⁾. 検体血清と反応させたドナー白血球を可溶化し, HLA抗原に結合した抗HLA抗体を免疫複合体として, 蛍光色素のphycoerythrin (PE)を標識した抗ヒトIgGを反応させLuminex®で解析する方法である. 非特異的な反応が少なく, 抗HLA class I抗体, class II抗体が同時に存在している場合も検出可能などの特徴がある. どちらも新鮮なドナーリンパ球が必要である.

Solid-Phase Immunoassayには, マイクロビーズを用いるbead-based array assayとトレーを用いるEnzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)がある. bead-based array assayは, 現在4種類のキットが市販されており, これらの特徴と応用は表2のようになる. 測定原理は, HLA結合ビーズ上のHLA抗原に, 検体中に存在する抗HLA抗体が, 対応するHLAに結合する. PEを標識した抗ヒトIgGを二次抗体として抗HLA

(a) Bead-based Array Assayの原理



(b) キット構成例

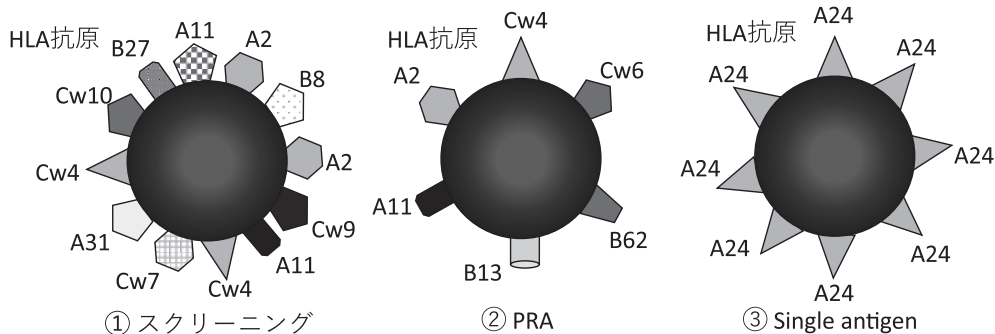


図1

(a)

HLA 抗原結合ビーズに結合した HLA 抗原に、検体中に存在する IgG 型抗 HLA 抗体が結合する。二次抗体として蛍光色素の phycoerythrin (PE) を標識した抗ヒト IgG を反応させる。これを Luminex[®] またはフローサイトメーターを用いて陽性ビーズを検出する。フローPRA[®] はラテックスビーズで、他のキットは Luminex[®] ビーズを HLA 抗原結合ビーズに使用している。

(b)

①スクリーニング用キットは、抗 HLA 抗体の有無を検出するため、1 ビーズに複数のパネル細胞由来の HLA が結合している。②PRA 用キットは、1 ビーズに1種類のパネル細胞の HLA 抗原を結合したもので、生細胞に近い反応を見ることができる。%PRA はパネル細胞の中で反応したパネル細胞の割合を示し、例えば 100 パネルのうち 30 パネルが陽性であれば、%PRA は 30% となる。③1 ビーズに1種類の精製 HLA 抗原が結合しており、DSA を同定することができる。LABScreen Sngle Antigen[®] キットでは、Supplement キットを使用することで、日本人に見られる HLA アリルのほぼ全てを網羅することができる。

抗体に結合させ、Luminex[®] またはフローサイトメーターを用いて解析する (図1 (a))。各種キットは、HLA 結合ビーズに結合させる HLA 抗原によって、①スクリーニング用、②スクリーニングと簡易同定用 (panel reactive antibody : PRA)、③HLA 抗体特異性同定用で構成されている (図1 (b))。プロトコルは、日本組織適合性学会の HP 内で公表されている。PRA 用は、1 種類のビーズに1種類の細胞から精製した HLA 抗原を固相化したものを用い、生細胞と類似した反応を見ることができる。PRA 陽性率と拒絶反応が相関しており¹²⁾¹³⁾、反応するリンパ球の割合 (%PRA) が高いと抗 HLA 抗体の種類が多く、高リスクと考えられる。

ドナーリンパ球は不要で、患者血清で検査可能である。

検査結果の解釈について

臓器移植では、移植片に対する DSA の存在とその抗

体量 (力価) を評価し、移植実施の可否、免疫抑制剤の選択、脱感作療法の要否を判断する必要がある。

XMの感度はFCXM>CDCXMである。T細胞はHLA class Iを発現し、B細胞はHLA class IとIIの両方を発現し、class I発現量はB細胞>T細胞である。そのため、CDCXM-T細胞陽性やFCXM-T細胞陽性の場合、B細胞のそれと比較して、DSA抗体価が高いということになる。CDCXM陽性例では、脱感作療法を行わなければ早期に移植腎機能が廃絶する¹⁴⁾。CDCXM-T細胞が陽性の場合、移植を行わないか、脱感作を試みるべきである。脱感作後、CDCXM-T細胞が陽性の場合、移植を行うべきではない。CDCXM-T細胞陰性でFCXM陽性の場合、脱感作を行い、それでもFCXM-T細胞が陽性の場合、移植の回避を検討すべきである。

FCXMの結果判定は、中央蛍光強度 (Median Channel Fluorescence Intensity, MFI) あるいは、可溶性蛍

表3 脱感作療法または移植を実施する目安

CDC		FCXM		脱感作療法を実施する目安*	施設数 (%)	移植を実施可能と考える目安*
T	B	T	B			
+	+	+	+	N=80	21 (26.3)	N=80
+	-	+	+		23 (28.8)	1 (1.3)
+	-	+	-		22 (27.5)	1 (1.3)
-	+	+	+		60 (75.0)	19 (23.8)
-	+	-	+		61 (76.3)	40 (50.0)
-	-	+	+		70 (87.5)	29 (36.3)
-	-	+	-		63 (78.8)	30 (37.5)
-	-	-	+		58 (72.5)	58 (72.5)
-	-	-	-		18 (22.5)	65 (81.3)
いずれにもチェックなし					1 (1.3)	7 (8.8)

*: 重複集計とする
文献 18 より

光色素分子等量 (Molecules of Equivalent Soluble Fluorochrome: MESF)¹⁵⁾¹⁶⁾を基に判定するが、明確なカットオフ値がなく、各施設で陽性基準のカットオフ値を決める必要がある。MFIを評価する際、抗体量が多いとプラトーに達し、過小評価される可能性があり、当院では2011年よりLuminex[®]とFCXMの両方を用いて、MFI、MESFの評価を行い、治療方針を決めている¹⁶⁾。カットオフ値を低く設定すると、陽性反応が多くみられ、他のドナー選定に苦慮することや、治療機会を逸失する可能性がある。また、カットオフ値を高く設定した場合、本来は脱感作療法や強力な免疫抑制が必要な患者を過小評価してしまうリスクがあり、いくつかの検査モダリティを用いて総合的に判断する必要がある。

Bead-based array assayのうち、Single antigen beadsにおいて、DSAのmean fluorescence intensity (MFI)が3,000以上の場合、DSA陰性レシピエントと比較して有意に1年急性拒絶反応が多いとの報告¹⁷⁾や、MFI>2,500の場合、移植腎機能喪失が有意に多いとの報告もある¹⁸⁾。しかしながら、XM陰性でDSAのみ陽性の場合、脱感作の要否については、まだ意見が分かれている。

本邦でのDSA陽性レシピエントに対し、脱感作療法または移植実施の目安に関する報告がある(表3)¹⁹⁾。CDCXM-T細胞陽性の場合、移植は不可であり、FCXM陽性の場合、脱感作療法が必要であり、FCXM-T細胞陰性が移植可能の目安と考えている施設が多い。一方、CDCXM、FCXM陰性であっても、脱感作療法を実施すると回答した施設があり、DSAのみ陽性の症例が含まれていると推測される。

本邦で行われているDSA陽性レシピエントにおける術前脱感作療法として、血漿交換(plasma exchange:

PE)による抗体除去とB細胞抑制作用のあるMMF、RitによるB細胞除去及びIVIGが主流となっている(表3)¹⁹⁾。

IVIGの作用機序

IVIGは多彩な作用機序があり、1980年代から精力的に研究されている。IVIGの作用機序については優れた総説があるのでご参照いただきたい¹⁾³⁾²⁰⁾。

DSAは、自己免疫疾患における自己抗体とは異なり、IVIGのDSA脱感作に対する作用機序は、いまだ詳細は明らかとなっていないが、(1)IgGがB細胞に発現する抑制性Fcγ受容体の発現を誘導し、発現誘導されたFcγ受容体がB細胞の活性化を抑制し、抗体産生が低下すること²¹⁾²²⁾、(2)FcRnは血中IgGをリサイクリングする働きを担っており、FcRnに結合したIgGは細胞で内分解されず、再度血中に移行する。IgGの大量投与によりエンドソーム内で病因抗体のFcRnとの結合が競合阻害され、病因抗体のリソソーム内での分解が促進し、抗体量が減少すること²³⁾が推測されている。

IVIGを用いた脱感作療法

高感作末期腎不全患者の移植前脱感作療法としての高用量IVIGの有用性を評価するためのrandomized controlled trial (RCT)が米国NIHで実施された²⁴⁾。本試験では、HLA高感作症例(PRA>50%)を2群分けし、月1回高用量(2g/kg)IVIGを術前に4回投与する群48症例と、プラセボ群50症例を比較した。IVIG群では、プラセボ群と比較して有意に%PRAが低下(p=0.007)し、腎移植に至った割合が、プラセボ群で17%であったのに対し、IVIG群では35%であった。拒絶反応はIVIG群で9/17(52.9%)、プラセボ群で1/10(10.0%)であった。移植腎2年生着率は、IVIG群で80%、プラセボ群が75%で有意差はなかったが、高感作末期腎不全患者の移植前脱感作にはIVIGがプラセボよりも優れており、移植の機会向上につながったと結論付けている。

また、高用量IVIGのCDCXM陽性患者に対する有用性も報告されている。この試験では、HLA高感作の移植待機患者45人のうち28人で脱感作に成功している²⁵⁾。また、海外では高用量IVIGの他に低用量IVIG(100mg/kg)とPEの併用による脱感作療法の有効性が報告されている²⁶⁾が、RCTによる評価は高用量IVIGに限定されている。米国では、高感作症例に対する脱感作療法として高用量IVIGがオフラベルではあるが、公的保険の対象になっている。

術前脱感作のRit単独効果は限定的であるが²⁷⁾、高用量IVIGとの併用で高感作症例での有用性が報告されている²⁸⁾²⁹⁾。Voらは、献腎移植待機者の中で、PRA>50%、

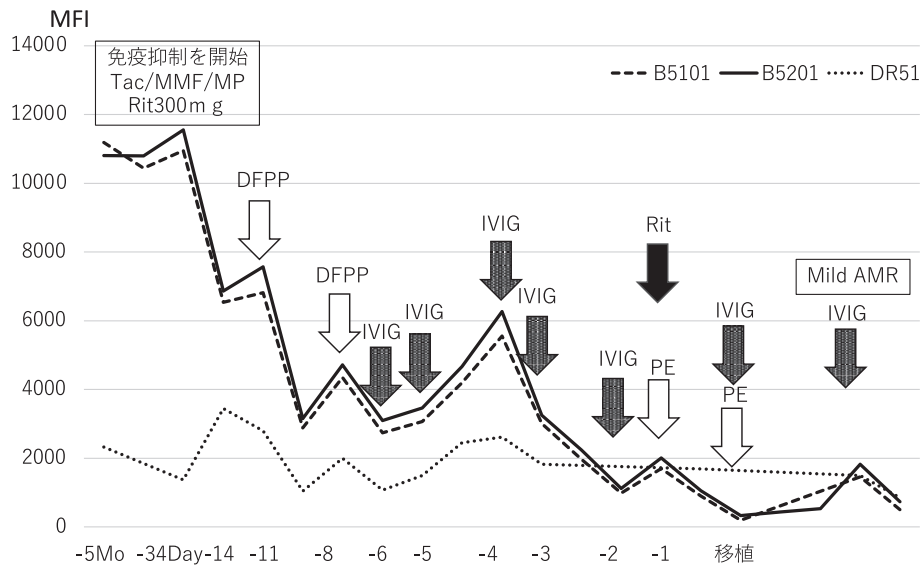


図2 術前脱感作による DSA の推移 (Luminex®)

B5101 と B5201 の DSA 陽性の中等度感作症例に対する術前脱感作療法の経過である。術前にリツキシマブ投与、DFPP2回、PE2回と1回30gのIVIGを6回投与し、脱感作に成功し移植を行った。

DSA 陽性、FCXM 陽性の 15 例を IVIG + Rit と IVIG + プラゼボの 2 群にランダム化し、13 例 (プラセボ群 7 例、Rit 群 6 例) に移植を実施した。本試験は RCT であったが、3 例の重篤な有害事象 (AMR) が認められたため、盲検が解除された。この 3 例はプラセボ群で、移植後早期の急激な DSA 再上昇に関連すると考えられた。一方、Rit 投与群では、DSA の再上昇は観察されず、B 細胞の除去が DSA の再上昇予防に重要であることを示している。また、Lobashevsky らは、高感作症例において、高用量 IVIG と Rit の併用による脱感作の後、DSA 再上昇 (リバウンド) が高い頻度で認められること、また、脱感作前の MFI > 10,700、HLA class II の DSA 及び移植既往歴がリバウンドのリスク因子であると報告している³⁰⁾。

Chung らは、Luminex® の単一抗原ビーズを用いて、脱感作前の DSA 強度が移植成績に及ぼす影響について検討している³¹⁾。Luminex® PRA 20% 以上、または CDCXM か FCXM が陽性の 45 例を DSA 強陽性 (MFI > 10,000)、中等度陽性 (MFI: 10,000 ~ 5,000)、弱陽性 (MFI: 5,000 ~ 1,000) に分け、強陽性と中等度陽性には低用量 IVIG + Rit + PE を行い、弱陽性群には Rit を投与した。脱感作後の移植時 MFI については、各群で有意差はなかったが、DSA 強陽性群では、4/6 例で急性 AMR が認められた。HLA-MFI > 10,000、FCXM、CDCXM 陽性が AMR 発生の予測因子であった。DSA 強陽性レシピエントでは、低用量 IVIG、Rit、PE による脱感作療法を行うことにより、術前 DSA の削減効果が得られるが、移植後の AMR 発生率は高いため、嚴重

な管理及び強力な免疫抑制が必要と結論付けている。

著者らの施設では、DSA 陽性で、LABScreen® single antigen 法で 15,000 > MFI > 3,000 または BFCXM 陽性または 6,000 > MESF > 2,500 の場合は、中等度感作症例と判断し、術前に Rit、二重濾過血漿交換療法 (DFPP) に IVIG (2 ~ 3g/kg/総投与量) を併用し、術直前の MFI < 1,000 を移植可否のカットオフ値としている。図2は、中等度感作症例に対し、術前脱感作療法を施行した1例である。DSA として HLA B5101 と B5201 が中等度高値であり、DFPP2回と PE2回、1回30gのIVIGを術前に6回投与 (総投与量 180g) し、脱感作に成功し手術を施行した。術後1週間の移植腎生検で Mild AMR の所見を認め、IVIG 30g 追加投与した。

Okada らは、CDCXM または FCXM 陽性かつ DSA 陽性患者に対し、DFPP、高用量 IVIG (2g/kg) と Rit を投与し、XM が陰性となった 15 人の患者に生体腎移植を施行した³²⁾。4 年生着率は 85.6% と良好であったが、AMR 発生率は 60.0% と高かった。

本邦での IVIG による術前脱感作療法の国内試験が Kakuta らによって報告されている³³⁾。本試験は、CDCXM-T 陰性かつ FCXM-T 陽性の患者で、DFPP2回施行後に FCXM-T が陰性化しなかった患者 17 名を対象とした。DFPP 後に IVIG 1g/kg を 7 日以内に 4 回投与し、主要評価項目を FCXM-T の陰性化率とした。試験前の免疫抑制剤投与や Rit 投与例は除外され、IVIG の効果を確認するためのデザインにした。対象 17 症例のうち、47.1% (8/17 例) で FCXM-T が陰性化し、期待域値である 30% を上回ったことから、有効性が確認された

表4 脱感作療法に用いる薬剤・療法

項目	施設数 (%)
脱感作療法に用いる薬剤などを教えてください (複数回答可)	80*
血漿交換	77 (96.3)
MMF	71 (88.8)
リツキシマブ	79 (98.8)
IVIg	30 (37.5)
ボルテゾミブ	2 (2.5)
その他	7 (8.8)
CNI	1 (14.3)
タクロリムス	5 (71.4)
ステロイド	1 (14.3)
DSG	1 (14.3)
エベロリムス	1 (14.3)

* : 「脱感作療法を施して移植を実施」と回答した施設数
 CNI : calcineurin inhibitor, DSG : 15-deoxyspergualin
 文献 18 より

している。

本邦における現状と課題

海外では、DSA 陽性患者に対する術前脱感作として高用量 IVIG+Rit, または低用量 IVIG+PE が用いられているが、RCT で IVIG の有用性が認められたものは、高用量 IVIG の一報のみである²⁴⁾。高用量 IVIG は、移植待機期間中に 1 カ月に 1 回 2g/kg を投与する方法で、本邦での 1g/kg を 1 日 1 回、術前 7 日以内に 4 回投与する方法とは異なっている。本邦は生体腎移植が主流であるが、海外では献腎移植が主流であり、待機期間が長期の為である。

高用量 IVIG 単独では、高力価 DSA 症例の移植後 DSA 再上昇が避けられず、Rit との併用が必要である。本邦では、Rit は ABO 不適合腎移植に保険適応を有するものの、DSA 陽性腎移植に対しては適応外となっているが、98.8% の施設が脱感作療法に Rit を用いている (表 4)。しかし、Rit を投与しても高力価 DSA や HLA class II の DSA, また既移植例では DSA 再上昇を防ぐことは難しいとされる。CDCXM-T 陽性患者に対しては、高用量 IVIG 単回投与よりも低用量 IVIG+PE+Rit による脱感作が有効であったとの報告がある³⁴⁾。本邦では PE は DSA 陽性患者に保険適応があり、87.4% の施設が、IVIg と併用することで、確実な脱感作が可能になると回答している¹⁹⁾。本邦では、今後も併用療法が主流であると思われる。

高力価 DSA を持つ患者では、現在の術前脱感作のみで AMR を防ぐのは困難であり、最近のメタアナリシスでは、AMR の治療として、Rit は短期のグラフト生着率にはほとんど寄与しないこと、またボルテゾミブや補体阻害剤の有用性はまだ不明であること、現在は PE と IVIG のみがスタンダード治療であることとしてい

る³⁵⁾。

また、移植後に新たに産生される DSA は *de novo* DSA と呼ばれ、AMR よりも後期に発症し、移植腎生着率悪化の原因となっている³⁶⁾。確立した治療方法はまだ無く、PE, Rit, IVIG, ボルテゾミブ, エクリズマブ等が試されているが、さらなるエビデンスの高い臨床試験が必要である。

今回保険承認された IVIG は、DSA の力価にかかわらず使用できる。しかし、FCXM 陰性で Luminex[®]等でのみ DSA 陽性を示すような低力価の DSA に対する脱感作の要否については、脱感作を行わないと AMR の発生率が高いという報告³⁷⁾と、しなくても AMR 発生率や 5 年生着率が FCXM 及び DSA 陰性レシipient と有意差がなかったという報告¹⁷⁾がありコンセンサスは得られていない。

DSA の検出においても、フローサイトメトリーは熟練した検査技師の存在を必要とし、また検査法の標準化が必要である。一方、Luminex[®]を用いた検査はキットを用いることが多いため、訓練された検査技師が十分対応可能である。現在、日本組織適合性学会では、Quality Control Workshop (QCWS) を開催し、検査技術の向上を目指しており、また、QCWS 抗体検査のプロトコルを公表することで手技の標準化を図っている。

海外と本邦では腎移植を取り巻く状況が大きく異なることから、海外のデータを外挿するのは困難であり、本邦独自でエビデンスの高い臨床研究を遂行し、有用性と安全性をさらに検討する必要があると考えている。

著者の COI 開示 : 本論文発表内容に関連して特に申告なし

論文執筆にあたり助言をいただきました東京女子医科大学 輸血・細胞プロセッシング部 菅野 仁 教授に感謝いたします。

文 献

- Gelfand EW: Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med*, 367: 2015—2025, 2012.
- Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al: Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*, 139: S1—S46, 2017.
- João C, Negi VS, Kazatchkine MD, Bayry J, Kaveri SV: Passive Serum Therapy to Immunomodulation by IVIG: A Fascinating Journey of Antibodies. *J Immunol*, 200: 1957—1963, 2018.
- 日本臨床腎移植学会・日本移植学会 : 腎移植臨床登録集計報告 2019_2018 年実施症例の集計報告と追跡調査結果. *移植*, 54 : 61—80, 2019.

- 5) Djamali A, Samaniego M, Muth B, et al: Medical care of kidney transplant recipients after the first posttransplant year. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1: 623—640, 2006.
- 6) Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, et al: Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation*, 71: 652—658, 2001.
- 7) Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, et al: Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: Current status and novel approaches. *Am J Transplant*, 14: 255—271, 2014.
- 8) Scornik JC, Schold JD, Bucci M, et al: Effects of blood transfusions given after renal transplantation. *Transplantation*, 87: 1381—1386, 2009.
- 9) Obrador GT, Macdougall IC: Effect of red cell transfusions on future kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8: 852—860, 2013.
- 10) Guichard-Romero A, Marino-Vazquez LA, Castelán N, et al: Impact of pretransplant exposure to allosensitization factors generating HLA antibodies in the Luminex era. *Transpl Immunol*, 2: 33—39, 2016.
- 11) Fujiwara K, Shimano K, Tanaka H, et al: Application of bead array technology to simultaneous detection of human leucocyte antigen and human platelet antigen antibodies. *Vox Sang*, 96: 244—251, 2009.
- 12) Lee KW, Kim SJ, Lee DS, et al: Effect of panel-reactive antibody positivity on graft rejection before or after kidney transplantation. *Transplant Proc*, 36: 2009—2010, 2004.
- 13) Gibney EM, Cagle LR, Freed B, et al: Detection of donor-specific antibodies using HLA-coated microspheres: Another tool for kidney transplant risk stratification. *Nephrol Dial Transplant*, 21: 2625—2629, 2006.
- 14) Patel R, Terasaki PI: Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med*, 280: 735—739, 1969.
- 15) Vaidya S: Clinical importance of anti-human leukocyte antigen-specific antibody concentration in performing calculated panel reactive antibody and virtual crossmatches. *Transplantation*, 85: 1046—1050, 2008.
- 16) Ishida H, Inui M, Yagisawa T, et al: Quantitative analysis of humoral immunity by flow-cytometric crossmatch using molecules of equivalent soluble fluorochrome (FCXM-MESF). *Asian J Surg*, 43: 532—537, 2020.
- 17) Adebiyi 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*, 16: 3458—3467, 2016.
- 18) Redfield RR, Ellis TM, Zhong W, et al: Current outcomes of chronic active antibody mediated rejection—A large single center retrospective review using the updated BANFF 2013 criteria. *Hum Immunol*, 77: 346—352, 2016.
- 19) 中川 健, 高原史郎, 江川裕人: 抗ドナー抗体陽性腎移植レシピエントに対する免疫グロブリン製剤を用いた脱感作療法に関する実態調査結果報告. *移植*, 54: 169—184, 2019.
- 20) Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J: IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *Int Immunol*, 29: 491—498, 2017.
- 21) Nikolova KA, Tchorbanov AI, Djoumerska-Alexieva IK, et al: Intravenous immunoglobulin up-regulates the expression of the inhibitory FcγIIB receptor on B cells. *Immunol Cell Biol*, 87: 529—533, 2009.
- 22) Kondo N, Ozawa T, Mushiake K, et al: Suppression of Immunoglobulin Production of Lymphocytes by Intravenous Immunoglobulin. *J Clin Immunol*, 11: 152—158, 1991.
- 23) Berger M, McCallus DE, Lin CSY: Rapid and reversible responses to IVIG in autoimmune neuromuscular diseases suggest mechanisms of action involving competition with functionally important autoantibodies. *J Peripher Nerv Syst*, 18: 275—296, 2013.
- 24) 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*, 15: 3256—3262, 2004.
- 25) Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, et al: Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. *Transplantation*, 76: 631—636, 2003.
- 26) Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al: Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med*, 365: 318—326, 2011.
- 27) Vieira CA, Agarwal A, Book BK, et al: Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: I. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation*, 77: 542—548, 2004.

- 28) Vo AA, Choi J, Cisneros K, et al: Benefits of rituximab combined with intravenous immunoglobulin for desensitization in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 98: 312—319, 2014.
- 29) Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al: Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med*, 359: 242—251, 2008.
- 30) Lobashevsky AL, Higgins NG, Rosner KM, et al: Analysis of anti-HLA antibodies in sensitized kidney transplant candidates subjected to desensitization with intravenous immunoglobulin and rituximab. *Transplantation*, 96: 182—190, 2013.
- 31) Chung BH, Choi BS, Oh EJ, et al: Clinical impact of the baseline donor-specific anti-human leukocyte antigen antibody measured by Luminex single antigen assay in living donor kidney transplant recipients after desensitization therapy. *Transpl Int*, 27: 49—59, 2014.
- 32) 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*, 31: 1008—1017, 2018.
- 33) 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*, 4: 1—7, 2018.
- 34) Stegall MD, Gloor J, Winters JL, et al: A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant*, 6: 346—351, 2006.
- 35) 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*, 102: 557—568, 2018.
- 36) 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*, 15: 2921—2930, 2015.
- 37) Patel AM, Pancoska C, Mulgaonkar S, et al: Renal transplantation in patients with pre-transplant donor-specific antibodies and negative flow cytometry crossmatches. *Am J Transplant*, 7: 2371—2377, 2007.

APPLICATION OF DESENSITIZATION USING IVIG FOR DONOR SPECIFIC ANTIBODY POSITIVE KIDNEY RECIPIENT. CURRENT SITUATION AND PROBLEMS

*Hirohito Kobayashi*¹⁾³⁾ and *Hideki Ishida*²⁾³⁾

¹⁾Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Department of Transfusion and Cell-Therapy

²⁾Department of Transplant Medicine, Tokyo Women's Medical University

³⁾Department of Urology, Tokyo Women's Medical University

Keywords:

renal transplantation, preoperative desensitization, intravenous gamma-globulin, anti-donor specific antibody