

腎移植認定医 第14回集中セミナー
(神戸、2018年2月16日金)

既存抗体陽性移植に対する治療方針 (術前脱感作療法も含めて)

東京女子医大
石田英樹

Paul Terasaki was dead 25th/Jan/2016

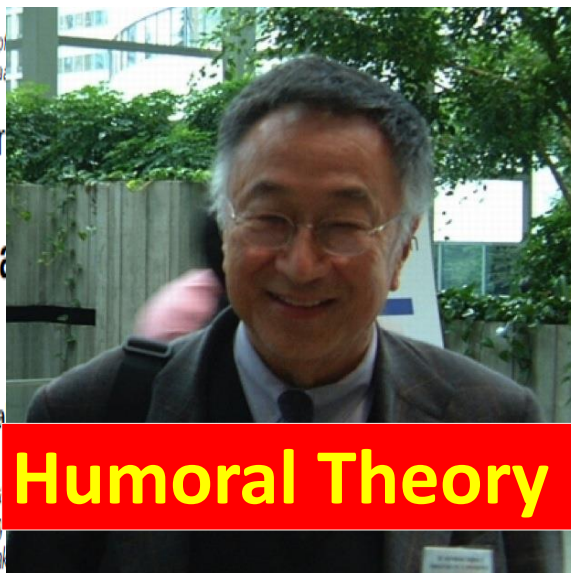
American Journal of
Blackwell Munksgaard

Special Ar

Humora

Paul I. Terasaki

Terasaki Found
*Corresponding
terasaki@terasaki



71 Munksgaard 2003

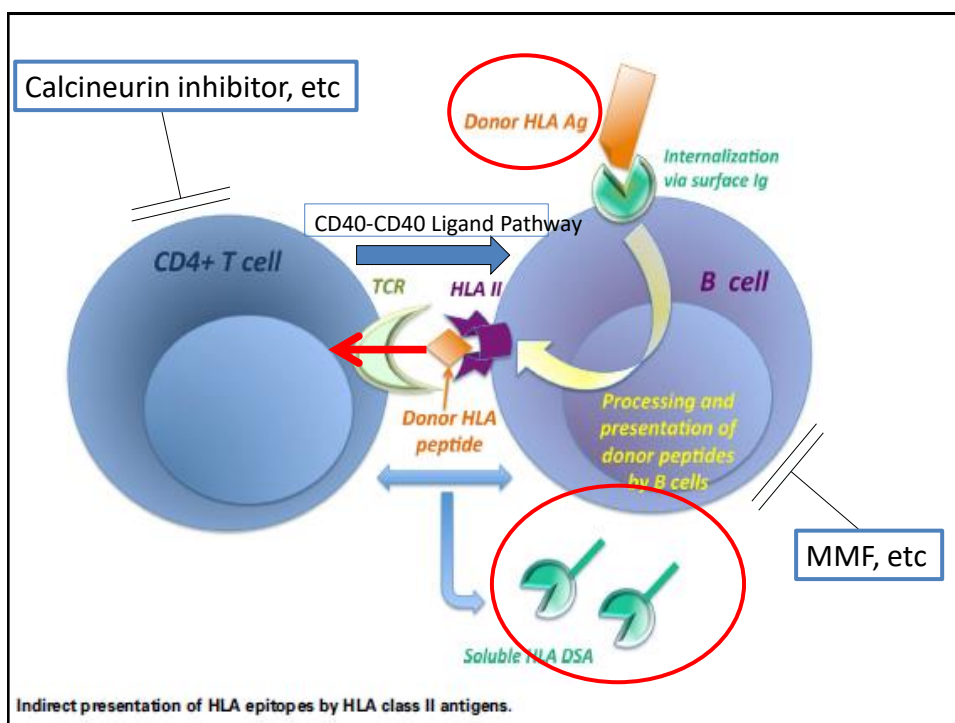
00-6135

ason we do not
ve now 'KNOW'
isms are involved

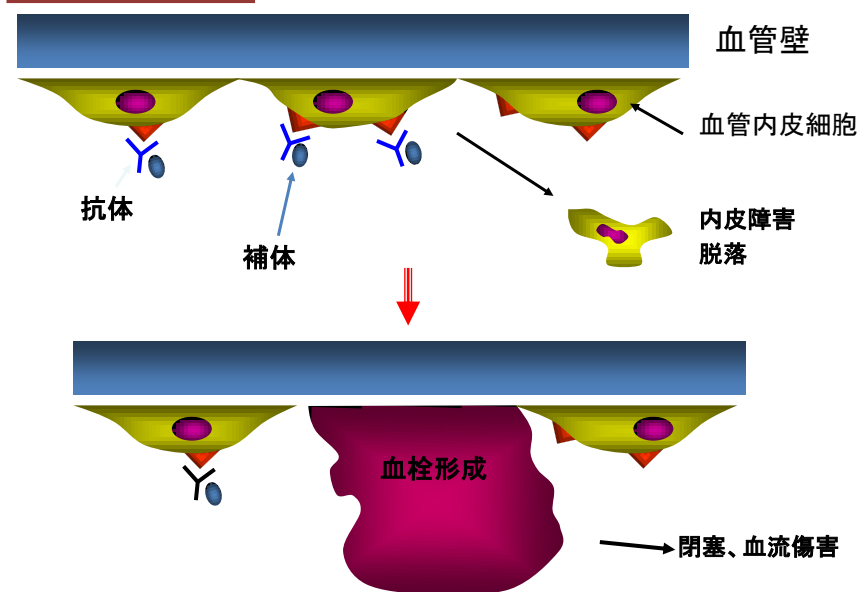
Humoral Theory

ドナー特異的抗体(DSA)

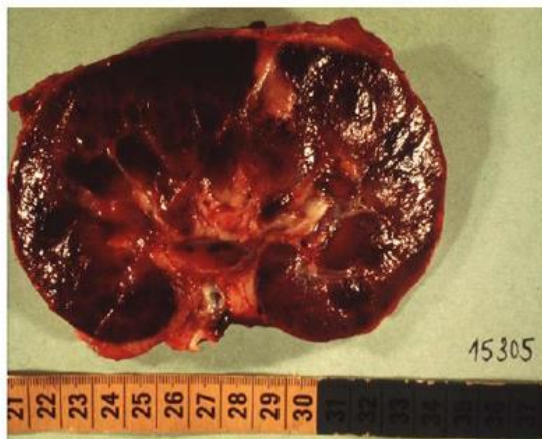
- 既存抗体
過去の移植 $\geq$ 妊娠 $>$ 輸血 $>$ 重篤感染症
- 新生抗体(デノボ抗体-*de novo*)

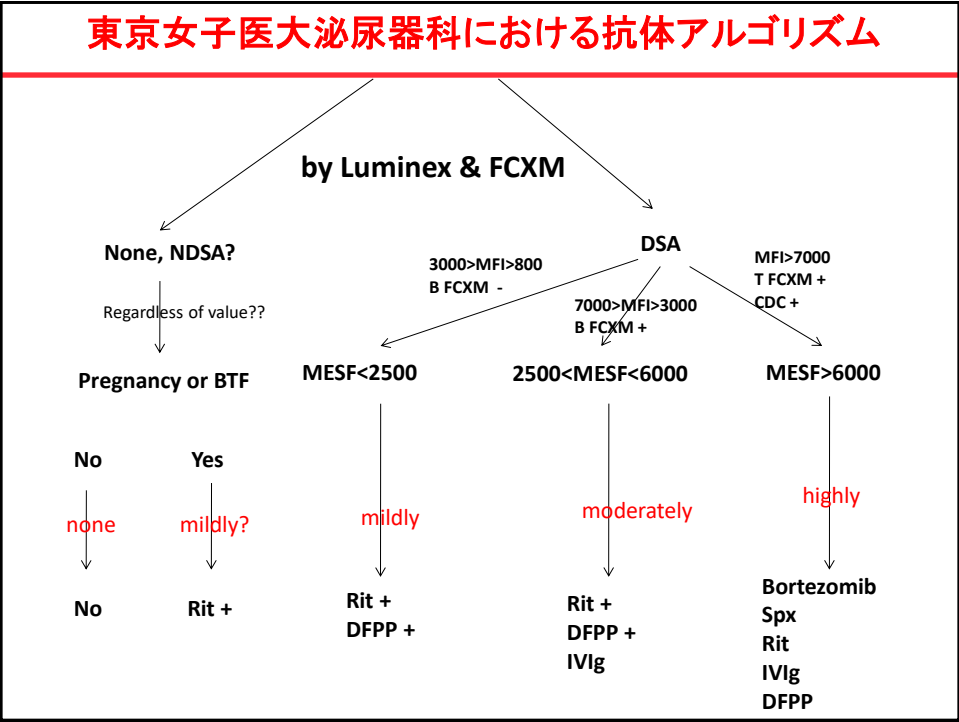


抗体関連型拒絶反応の機序



超急性拒絶反応-Hyperacute rejection!!-





**既存抗体を有する
レシピエントの対策について**

- 脱感作不成功例
- 脱感作成功例

8

脱感作不成功例

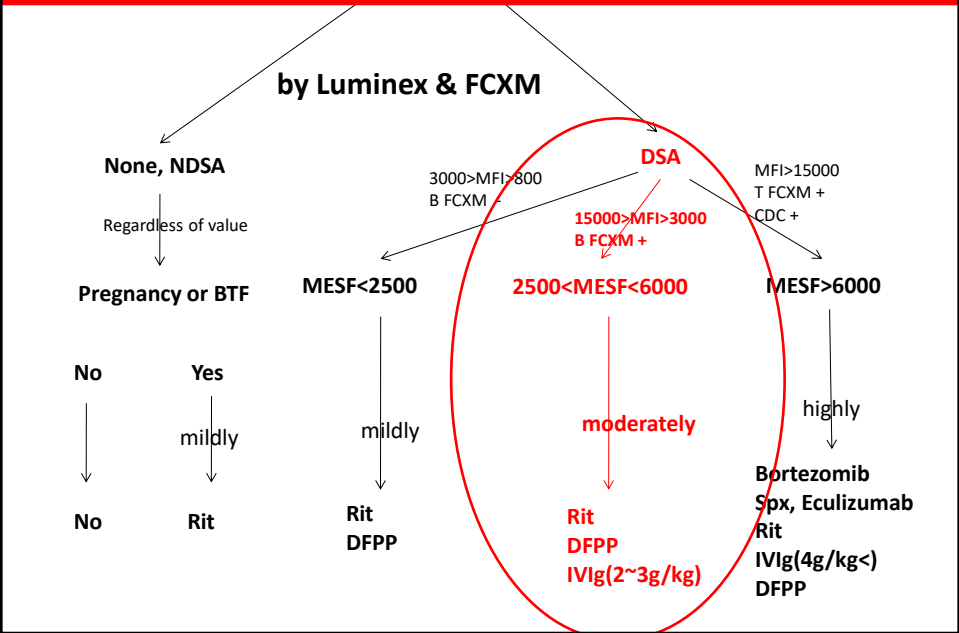
- 症例1

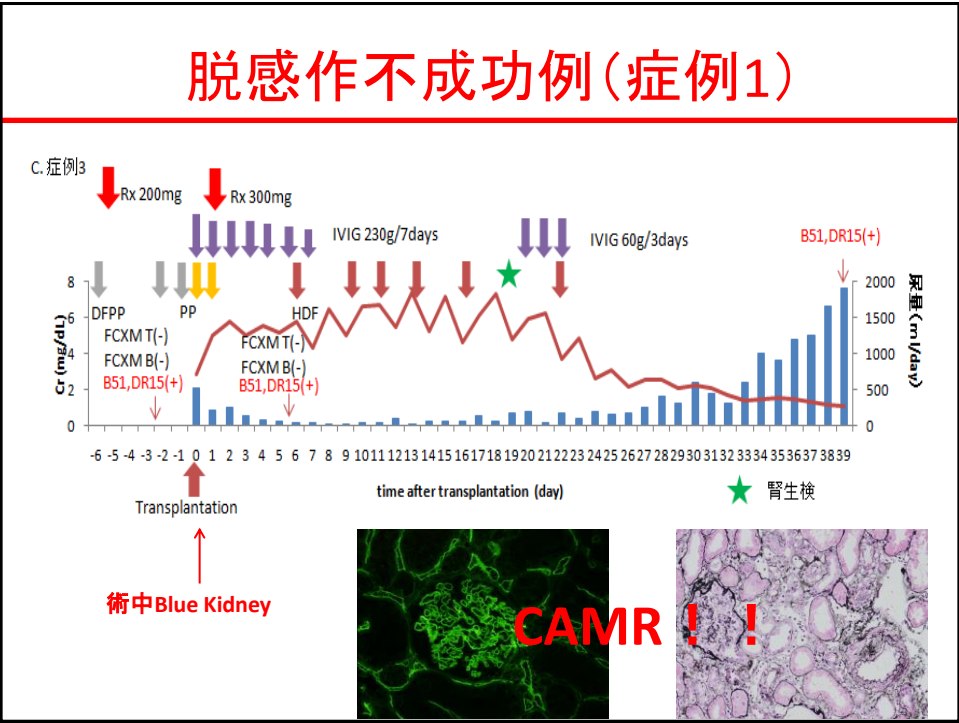
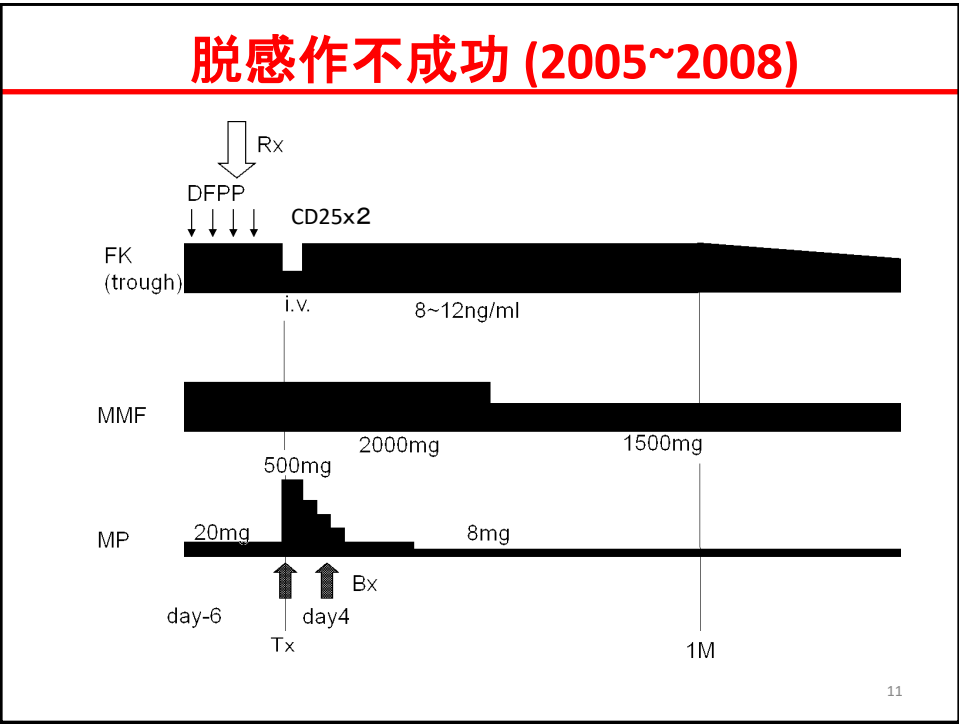
44歳女性
2008年9月 2次移植
(ドナー:1次母、2次弟)
血液型一致
FCXM陽性
- 症例2

21歳男性
2005年 3次移植
(ドナー:1次祖母、2次献腎、3次母)
血液型不一致
FCXM陽性

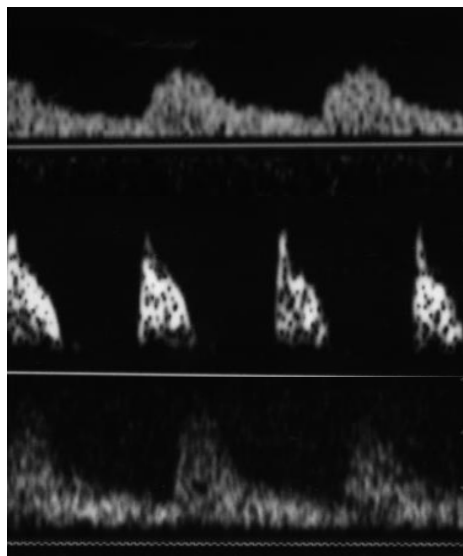
9

東京女子医大泌尿器科における抗体アルゴリズム





急性拒絶反応=抗体関連型拒絶反応

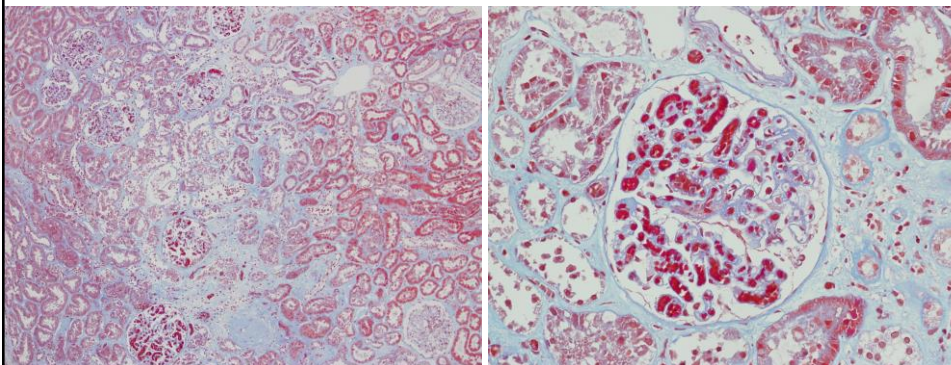


拒絶反応前

拒絶反応時

治療後

脱感作不成功例-1h Bx -blue kidney-(症例1、2)



脱感作不成功例; 脱感作治療のまとめ

- | | |
|---------------------|---------------------|
| • 症例1 | • 症例2 |
| • FCXMのみ陽性 | • FCXMのみ陽性 |
| • DFPP/PEX x4 | • DFPP/PEX x3 |
| • FK/MMF/MP: 1 week | • FK/MMF/MP: 1 week |
| • Rit 500mg | • Rit 400mg |



無尿 30日間
術後 IVIg 290g
PP 8回



無尿 21日間
術後 IVIg 150g
PP 14回

15

脱感作不成功例; 脱感作治療のまとめ

- FCXMのみ陽性であるような中等度感作症例では、PPで循環血漿中の抗体を減少させ、FCXMを一時的に陰性化させることができる

→リツキサンだけでは術後の拒絶反応を抑えられない

→さらに免疫抑制が必要！！

16

既存抗体を有する レシピエントの対策について

- 脱感作不成功例
- 脱感作成功例

17

脱感作成功例

• 症例1

54歳女性
2012年2月2次移植
(ドナー:1次母、2次夫)

血液型一致
CDC陽性
FCXM陽性

• 症例2

59歳女性
2012年8月2次移植
(ドナー:1次父、2次夫)

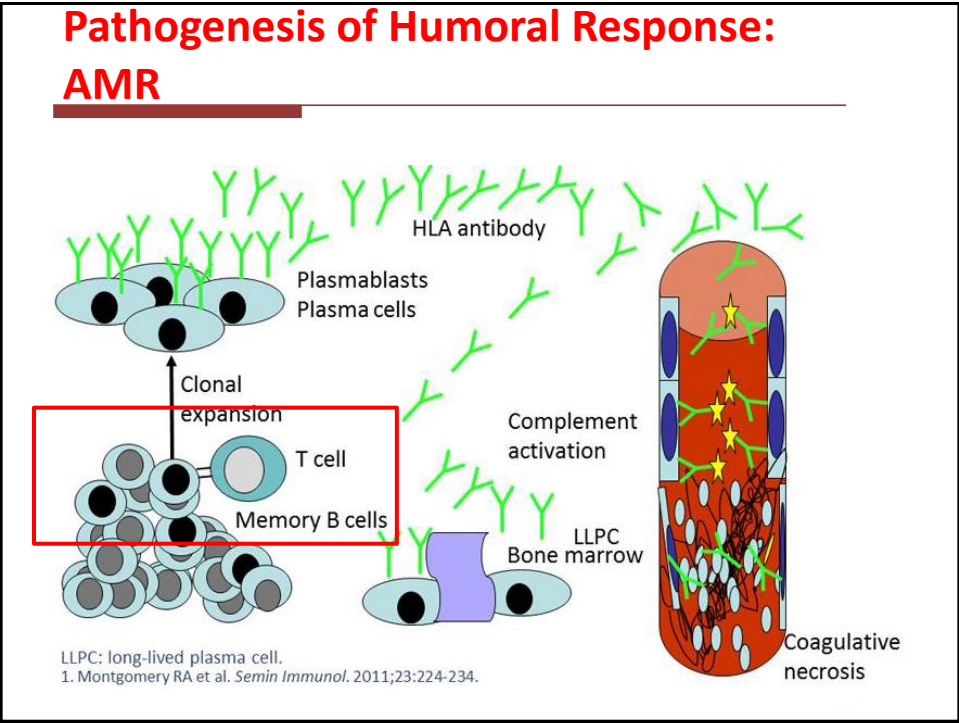
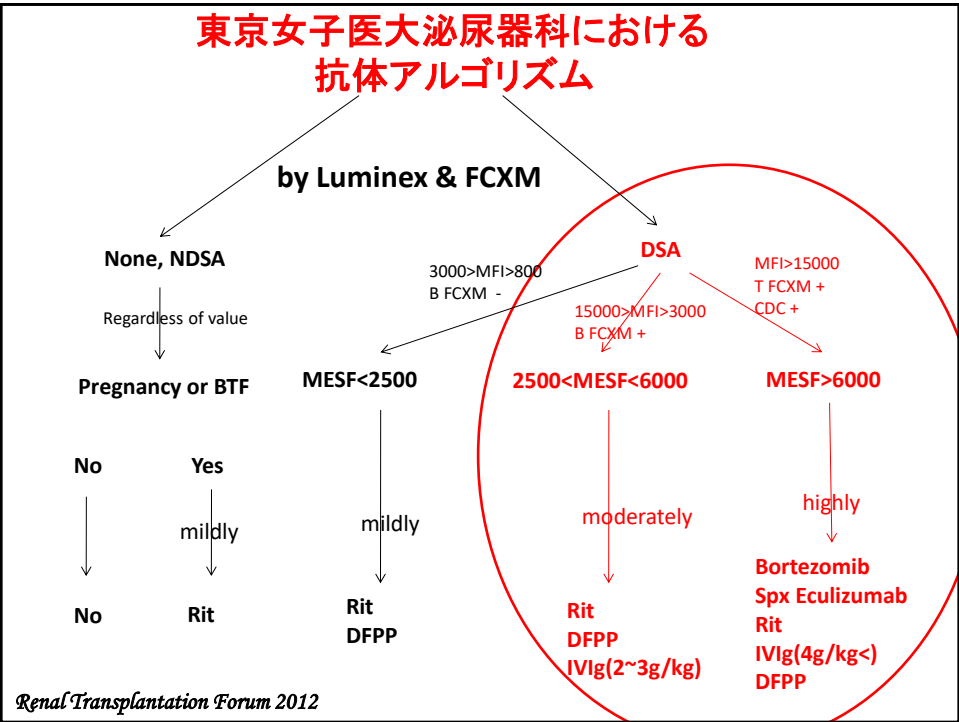
血液型不適合
CDC陽性
FCXM陽性

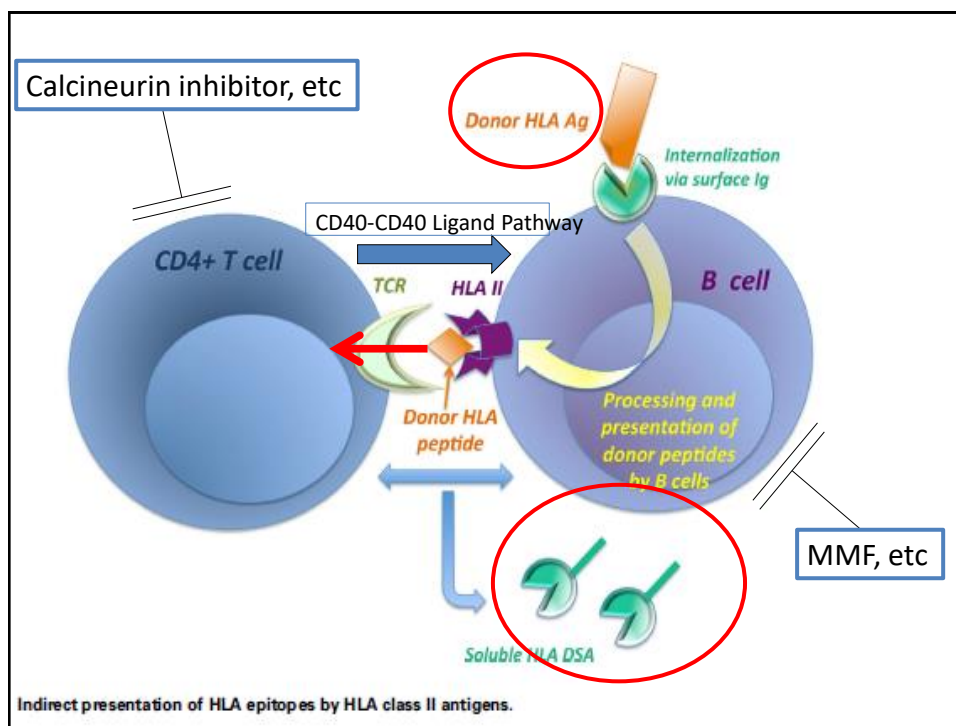
• 症例3

61歳男性
2012年8月腎移植
2005年肝臓移植後
(ドナー妻)

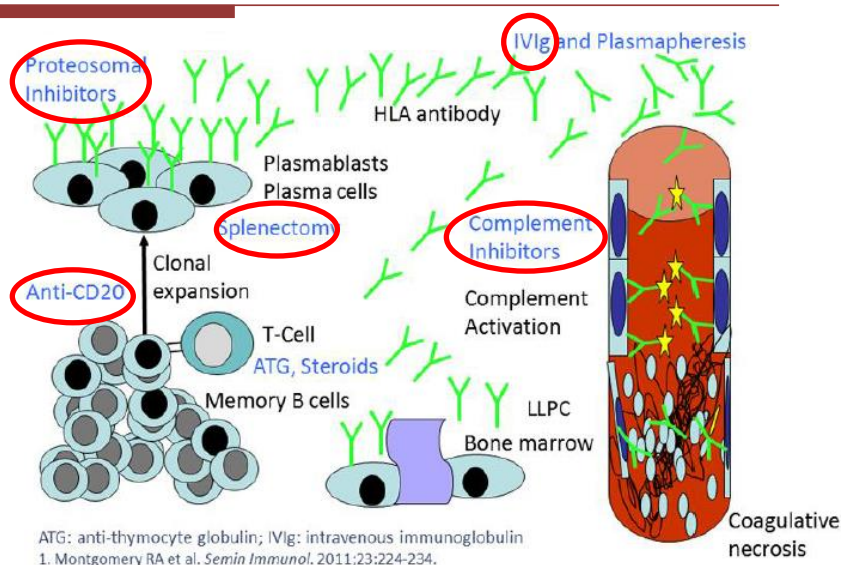
血液型不適合
CDC陰性
FCXM陽性

18





Pathogenesis of Humoral Response: AMR



PI (Bortezomib)

- Proteasome Inhibition for Antibody-Mediated Allograft Rejection

Basma Sadaka^a, E. Steve Woodle^b,

PI (Bortezomib)は移植半年以内の早期抗体拒絶反応には比較的有効！

活動性の高い形質細胞には有効である一方、骨髄内に移行した長寿形質細胞には有効性が低い！

Bortezomib

- Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in

リツキサン単独で行った比較試験において、PI(ボルテゾミブ)は生着率に有意差は認めなかった！

Although a regimen of bortezomib plus rituximab is feasible, **the improvement in progression-free survival provided by this regimen versus rituximab alone was not as great as expected.** The regimen might represent a useful addition to the armamentarium, particularly for some subgroups of patients.

(Lancet Oncol 2011)

Eculizumab

A Novel Pathway of Chronic Allograft Rejection Mediated by NK Cells and Alloantibody

補体を介さない抗体拒絶(C4d)には効果がない！

We conclude that antibody mediates CAR through NK cells, by an Fc dependent manner. **This new pathway adds to the possible mechanisms of chronic rejection and may relate to the recently described C4d-negative chronic antibody-mediated rejection in humans.**

(Am J Transplant 2012)

25

Splenectomy

- The Spleen Is the Major Source of Antidonor Antibody-Secreting Cells in Murine Heart Allograft Recipients

脾臓は骨髄よりも抗ドナー抗体が分泌される臓器であることは間違いない。

高感作者のように大量に抗体が産生されている場合は、脾臓摘出のみでは無効であり、追加治療を必要とする！

patients with a very high level of Ab may not be rescued by splenectomy alone and may need additional treatments.

(Transplantation 2012)

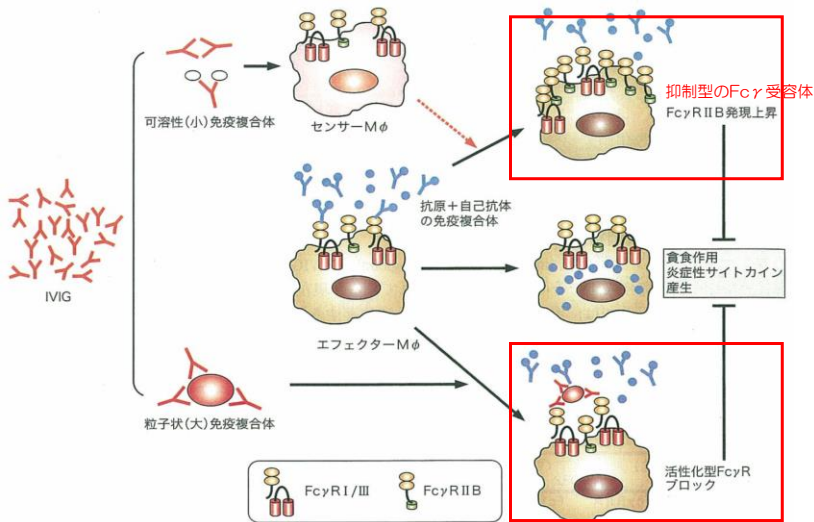
26

免疫グロブリンの投与量スタディー

Low dose IVIg (500mg/kg) with PP for positive CDC & FCXM									
John Hopkins		Mayo Clinic		Illinois		Maryland		Brigham Women's	
AR	30%	AMR	43%	AR	33%	AMR	12%	AR	71%
1-year	100%	15-mo	78%	2-years	93%	4-years	66%	-	

High dose (2g/kg) without PP for positive CDC & FCXM									
Cedar Sinai (Jordan S)		Hôpital Saint-Louis (Glotz)		Baylor University		University Hospital Basel			
AMR	31%	AMR	41%	AR 50%	AMR 30%	AMR 27%			
2-years	89%	3-years	78%	3-years	89%	-			

免疫グロブリンの作用機序



内科, 97(1), 155-158, 2006

脱感作成功例

症例1

54歳女性
2012年2月2次移植
(ドナー:1次母、2次夫)

血液型一致
CDC陽性
FCXM陽性

症例2

59歳女性
2012年8月2次移植
(ドナー:1次父、2次夫)

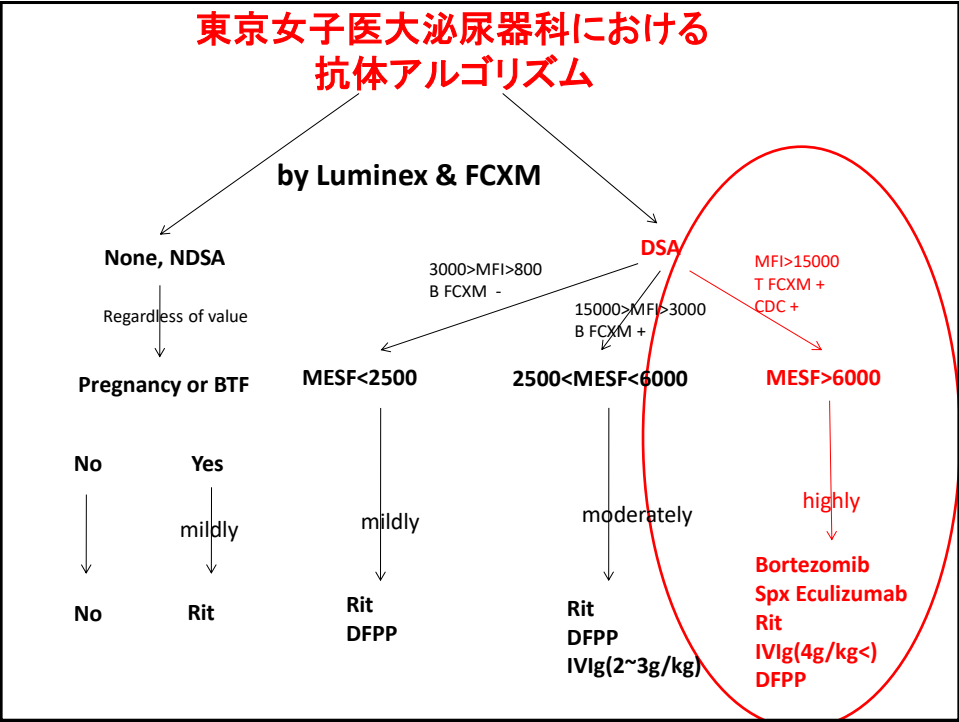
血液型不適合
CDC陽性
FCXM陽性

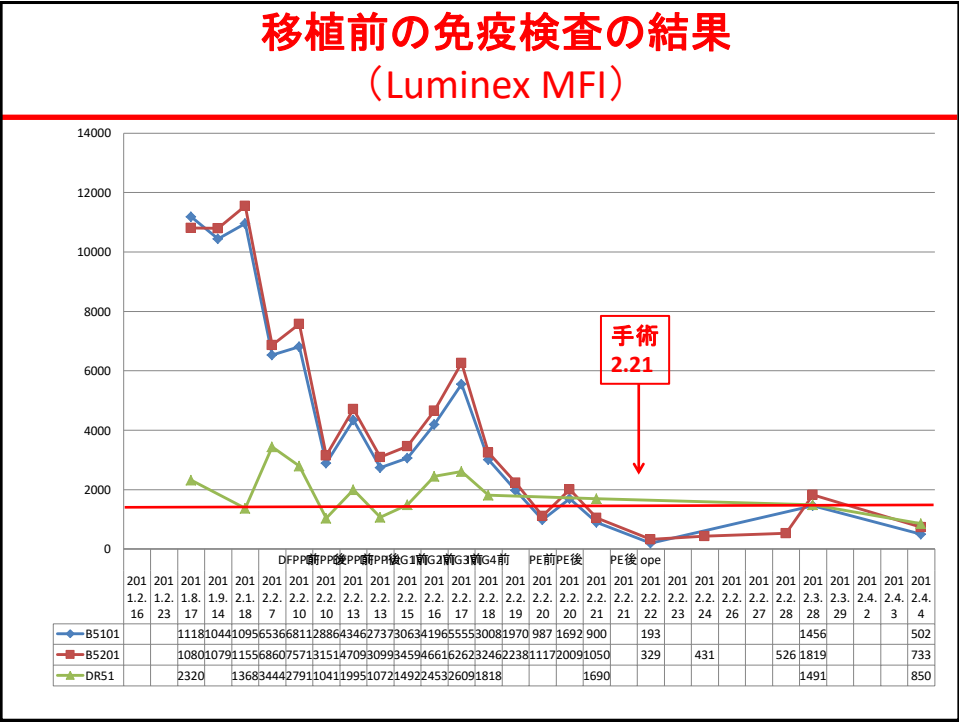
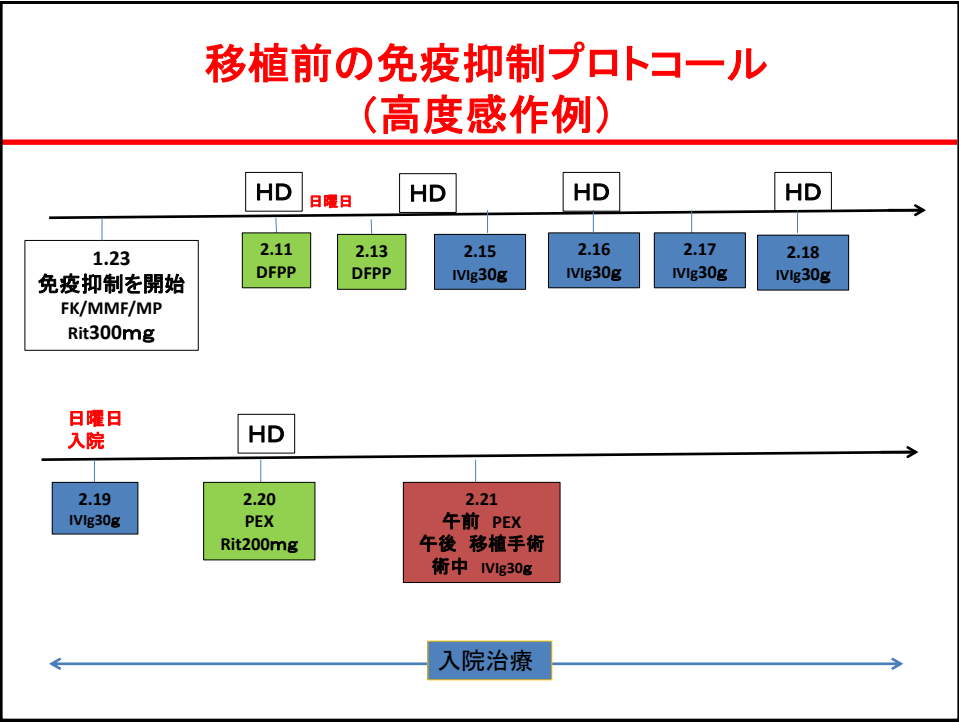
症例3

61歳男性
2012年8月腎移植
2005年肝臓移植後
(ドナー妻)

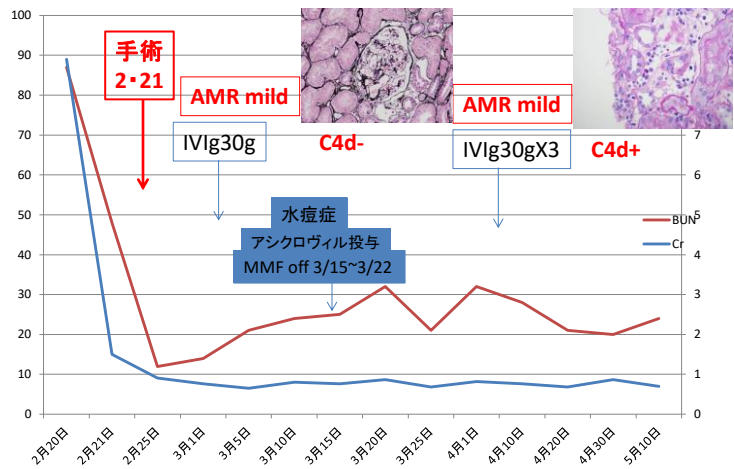
血液型不適合
CDC陰性
FCXM陽性

29

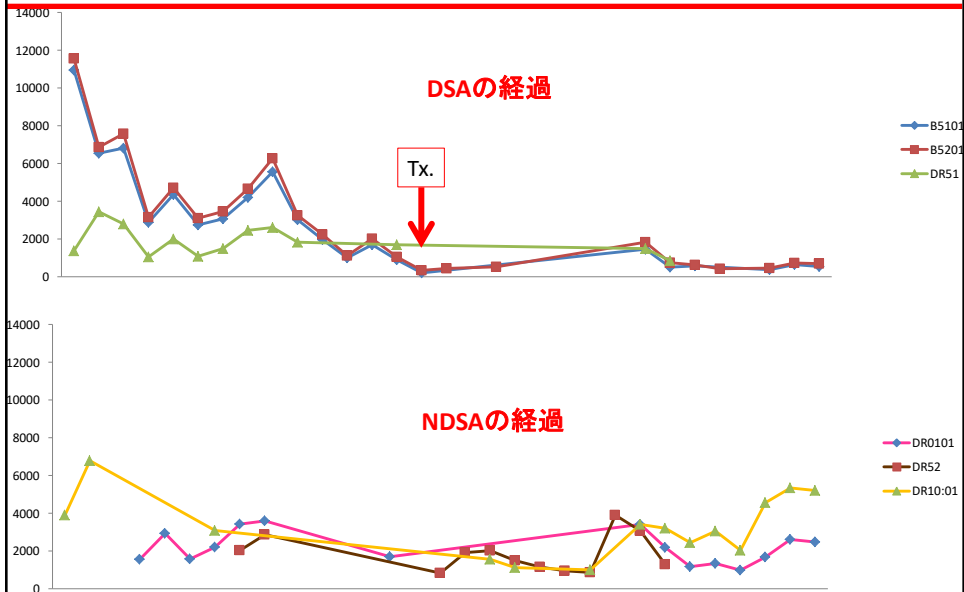




術後の臨床経過 (移植腎機能と病理検査)



免疫検査の結果 (Luminex MFI)



脱感作成功例

症例1

54歳女性
2012年2月2次移植
(ドナー:1次母、2次夫)

血液型一致
CDC陽性
FCXM陽性

症例2

59歳女性
2012年8月2次移植
(ドナー:1次父、2次夫)

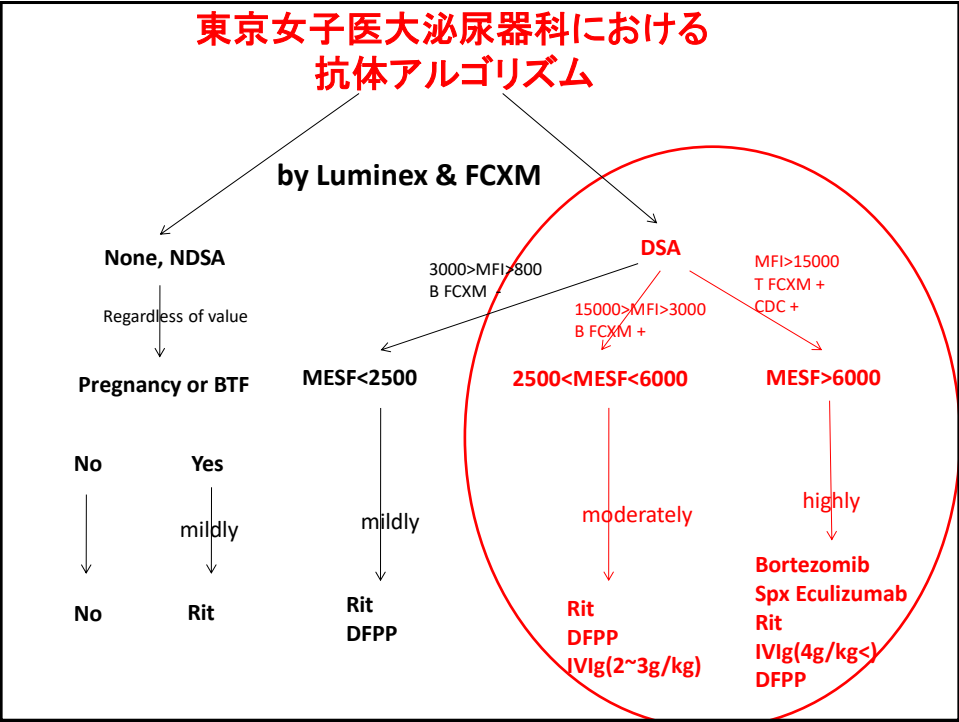
血液型不適合
CDC陽性
FCXM陽性

症例3

61歳男性
2012年8月腎移植
2005年肝臓移植後
(ドナー妻)

血液型不適合
CDC陰性
FCXM陽性

35



脱感作成功例 脱感作治療のまとめ

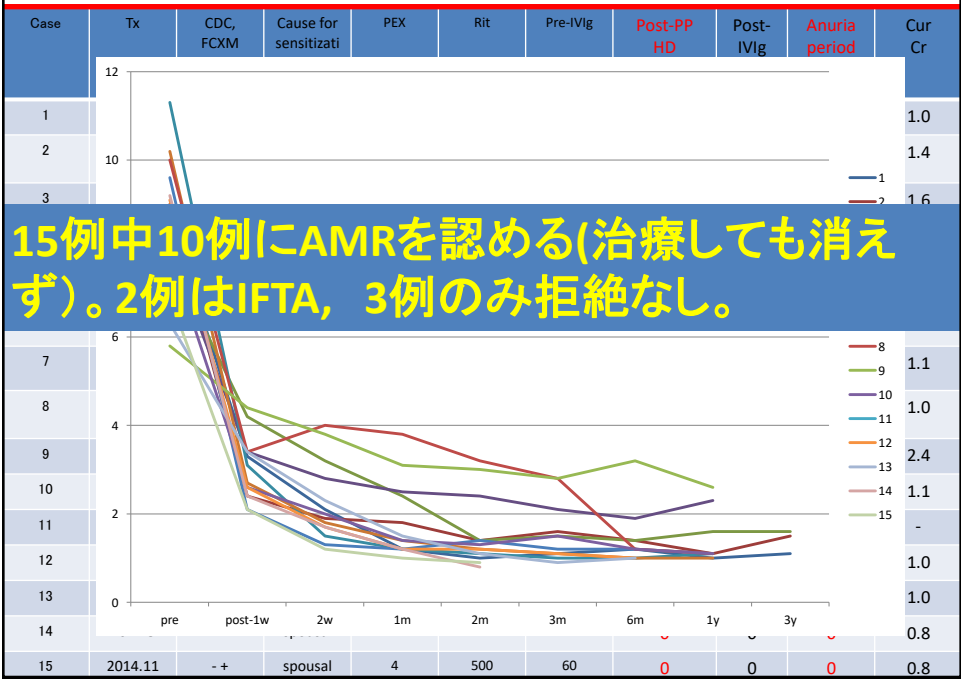
- 症例1
 - CDC陽性/FCXM陽性
 - DFPP/PEX x3
 - FK/MMF/MP: 1 mon
 - Rit 500mg
 - IVIg 180g(4g/kg)
- 症例2
 - CDC陽性/FCXM陽性
 - DFPP/PEX x4
 - FK/MMF/MP: 1 mon
 - Rit 500mg
 - IVIg 210g(4g/kg)
- 症例3
 - CDC陰性/FCXM陽性
 - DFPP/PEX x4
 - FK/MMF/MP: 1 mon
 - Rit 500mg
 - IVIg 120g(2g/kg)



無尿期なし

37

高感作者サマリー(IVIg導入後、成功例)



-このような腎臓は長持ちするのか？-

American Journal of Transplantation
Wiley Periodicals Inc.

© Copyright 2012 The American Society of Transplantation
and the American Society of Transplant Surgeons
doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04291.x

Five-Year Outcomes in Living Donor Kidney Transplants With a Positive Crossmatch

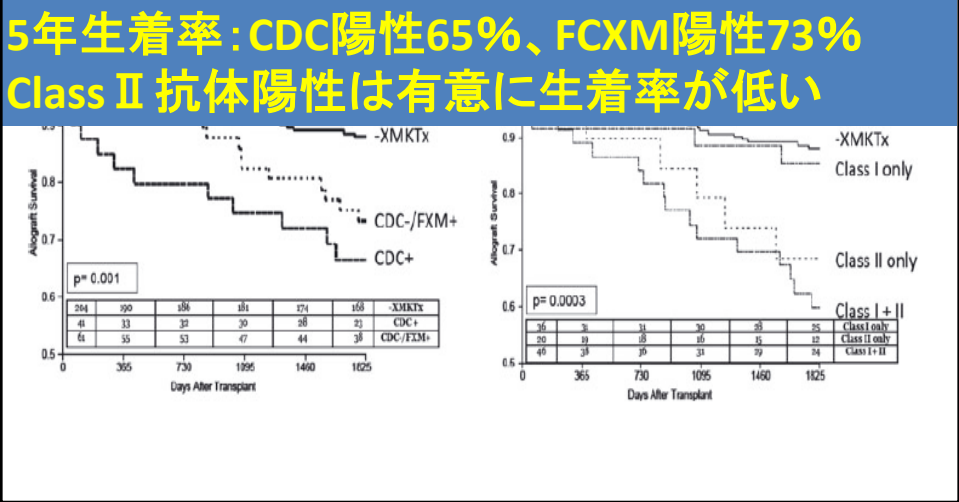
A. Bental^{a,*}, L. D. Cornell^b, J. M. Gloor^c,
W. D. Park^a, M. J. Gandhi^d, J. L. Winters^d,
M. F. Chedid^a, P. G. Dean^a and M. D. Stegall^{a,*}

^aDivision of Transplantation Surgery, von Liebig Transplant Center, Mayo Clinic, Rochester, MN
^bDivision of Anatomic Pathology, von Liebig Transplant

match kidney transplants; -XMKTx, negative cross-match kidney transplants; TFXM, T cell flow cytometric crossmatch.

Received 11 June 2011, revised 01 August, 2012 and accepted for publication 20 August 2012

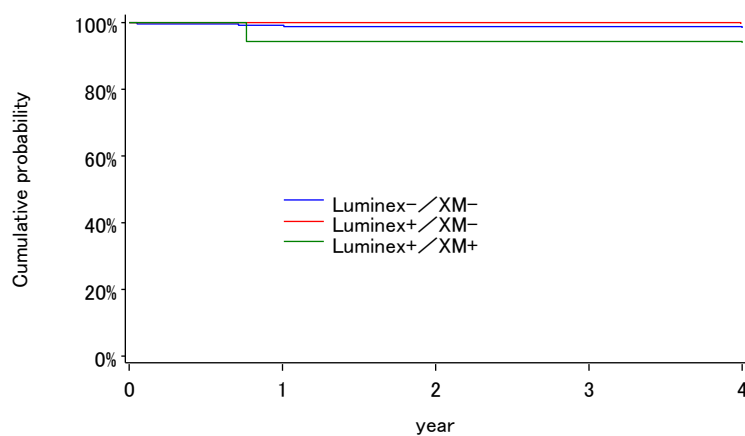
高感作患者の5年生着率



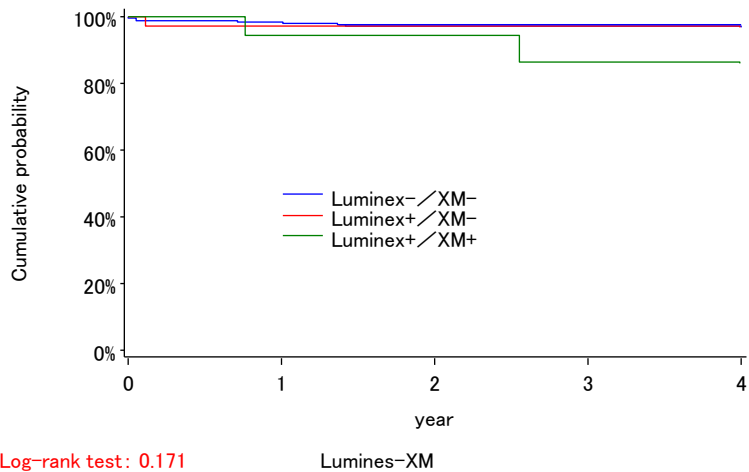
IVIg desensitization study at TWMUH (Background)

	XM-DSA- N=229	XM-DSA+ N=36	XM+DSA+ N=15	P value
age	47.3±13.5	52.3±12.3	48.9±13.7	0.117
HD duration	15 [4-46]	22 [3-54]	53 [15-77]	0.076
Gender (male)	149 (65.1%)	20 (55.6%)	6 (40.0%)	0.099
Sensitization				
pregnancies	37 (16.2%)	10 (27.8%)	8 (53.3%)	<0.001
transplantation	13 (5.7%)	2 (5.6%)	7 (46.7%)	<0.001
ABO-incompatible	70 (30.6%)	13 (36.1%)	6 (40%)	0.627
HLA-A/B/DR mismatches	3.0±1.4	3.6±1.6	3.4±1.6	0.075
Unrelated donor	93 (40.6%)	20 (55.6%)	10 (66.7%)	0.046
Follow-up (years)	3.3±0.7	3.5±0.6	3.3±1.0	0.306

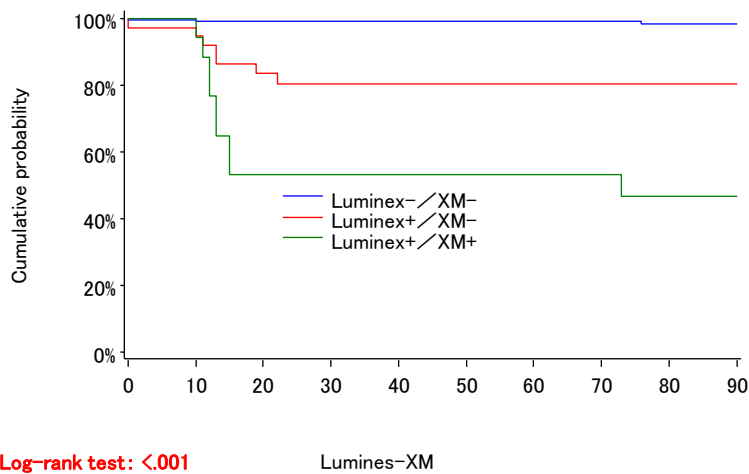
IVIg desensitization study at TWMUH (Patient Survival)



IVIg desensitization study at TWMUH (Graft Survival)



IVIg desensitization study at TWMUH (Rejection Free Rate)





ご静聴ありがとうございました

東京女子医大 泌尿器科 腎臓移植チーム

石田英樹、清水朋一、白川浩希、尾本和也、乾政志

平井敏仁、土岐大介、神澤太一、角田洋一

海上耕一、古澤美由紀、奥見雅由、田邊一成

腎移植認定医 第14回集中セミナー
(神戸、2018年2月16日金)

既存抗体 vs. 新生抗体

CLINICAL RESEARCH www.jasn.org

Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus
De Novo Donor-Specific Antibodies in Kidney Allografts

既存抗体103例 対 新生抗体102例

後ろ向き試験！！

Canada; **Department of Nephrology, Sherbrooke University, Sherbrooke, Québec, Canada; and **Department of Nephrology and Organ Transplantation, Saint-Louis Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

J Am Soc Nephrol 28: 1912-1923, 2017

既存抗体 vs.新生抗体

Table 4. Factors associated with allograft loss

Internal Validation

de novo抗体患者では、
1.34 to 3.79; $P=0.002$) as the main independent determinants of allograft loss. Our findings support the transplant of kidneys into highly sensitized patients and should encourage efforts to monitor patients for de novo DSA.

2) 腎機能の低下傾向が強く、
3) TGを主体としたABMRになりやすい。

もちろん、移植腎喪失率が高い！！

J Am Soc Nephrol 28: 1912–1923, 2017

Case	dose	Pre-IVIg pathology	Post-IVIg pathology	Pre-IVIg DSA(MFI)	Post-IVIg DSA(MFI)
1	120	AMR	CAMR	DR2 (10200)	DR2(9087)
2	90	CAMR	CAMR	C07 (12845)	C07 (10400)
3	100	CAMR	CAMR	DQ7 (12104)	DQ7 (4598)
4	120	CAMR	CAMR	DR4 (8902)	DR4(7821)
5	AMRのRescueに、IVIgはまったく効果なし				
6	120	AMR	CAMR	DR2 (10200)	DR2(9087)
7	60	AMR	CAMR	DQ5(6630)	DQ5 (11931)
8	90	CAMR	CAMR	B2 (6732)	B2(7861)
9	80	Mixed type Re	IFTA	DQ6(1684)	DQ6 (2201)
10	80	CAMR	No Re	DQ5(3451)	DQ5 (4390)
11	100	CAMR	CAMR	A26(8976)	A26(5001)
12	120	CAMR	CAMR	DR52(1171)	No P
13	100	CAMR	Graft loss	DQ4 (15902)	DQ4(12608)