

移植における抗 HLA 抗体に対する国際コンセンサスガイドライン

Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation.

Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH, Reed EF, Bray RA, Campbell P, Chapman JR, Coates PT, Colvin RB, Cozzi E, Doxiadis II, Fuggle SV, Gill J, Giotz D, Lachmann N, Mohanakumar T, Suciu-Foca N, Sumitran-Holgersson S, Tanabe K, Taylor CJ, Tyan DB, Webster A, Zeevi A, Opelz G.

National Transplant Services, Australian Red Cross Blood Service, Melbourne, Victoria, Australia.

臓器移植について、HLA 抗体の移植前後のモニタリングと、それに伴う技術的問題を網羅した推奨事項の総覧が作成されました。

BACKGROUND :

The introduction of solid-phase immunoassay (SPI) technology for the detection and characterization of human leukocyte antigen (HLA) antibodies in transplantation while providing greater sensitivity than was obtainable by complement-dependent lymphocytotoxicity (CDC) assays has resulted in a new paradigm with respect to the interpretation of donor-specific antibodies (DSA). Although the SPI assay performed on the Luminex instrument (hereafter referred to as the Luminex assay), in particular, has permitted the detection of antibodies not detectable by CDC, the clinical significance of these antibodies is incompletely understood. Nevertheless, the detection of these antibodies has led to changes in the clinical management of sensitized patients. In addition, SPI testing raises technical issues that require resolution and careful consideration when interpreting antibody results.

METHODS :

With this background, The Transplantation Society convened a group of laboratory and clinical experts in the field of transplantation to prepare a consensus report and make recommendations on the use of this new technology based on both published evidence and expert opinion. Three working groups were formed to address (a) the technical issues with respect to the use of this technology, (b) the interpretation of pretransplantation antibody testing in the context of various clinical settings and organ transplant types (kidney, heart, lung, liver, pancreas, intestinal, and islet cells), and (c) the application of antibody testing in the posttransplantation setting. The three groups were established in November 2011 and convened for a "Consensus Conference on Antibodies in Transplantation" in Rome, Italy, in May 2012. The deliberations of the three groups meeting independently and then together are the bases for this report.

背景 :

移植において、ヒト白血球抗原 (HLA) 抗体の検出と特異性の同定のために、補体依存性リンパ球細胞障害性試験 (CDC) よりも感度の高い固相免疫検査法 (SPI) が導入されたことによって、ドナー特異的抗体 (DSA) の解析に新たな理論的枠組みが構築された。

特に、Luminex 社製の機器を用いて実施される SPI (以後、Luminex 法とする) は、CDC では検出不可能な抗体を検出することができるが、これらの抗体の臨床的意義については理解が不足したままである。

それにもかかわらず、これらの抗体の検出が感作された患者の臨床に変化をもたらすまでになっている。

さらに SPI には解決すべき技術的な問題があり、抗体に関するデータを解釈する時には慎重に検討する必要がある。

方法 :

以上の背景のもとに、国際移植学会は、この新技術の利用について、すでに報告されているデータと、専門家の意見を基にコンセンサスレポートの作成と、推奨する方法を決めるため、移植医学の研究および臨床の専門家集団を立ち上げた。

(a) 新しい技術の利用に伴う技術的問題、(b) さまざまな臨床現場や臓器移植の種類 (腎臓、心臓、肺、肝臓、膵臓、腸管および膵島細胞) に応じた移植前抗体検査の解析、および (c) 移植後の抗体検査への応用について検討するための作業部会として、3 班が結成された。

この 3 作業部会は 2011 年 11 月に結成され、2012 年 5 月、イタリアのローマで開催された「移植における抗体に関するコンセンサス会議 (Consensus Conference on Antibodies in Transplantation)」に招かれた。

3 部会が個別に行った会議、および 3 部会が集まった会議での討議した事項が、本報告書の土台になっている。

RESULTS :

A comprehensive list of recommendations was prepared by each group. A summary of the key recommendations follows.

Technical Group: (a) SPI must be used for the detection of pretransplantation HLA antibodies in solid organ transplant recipients and, in particular, the use of the single-antigen bead assay to detect antibodies to HLA loci, such as Cw, DQA, DPA, and DPB, which are not readily detected by other methods. (b) The use of SPI for antibody detection should be supplemented with cell-based assays to examine the correlations between the two types of assays and to establish the likelihood of a positive crossmatch (XM). (c) There must be an awareness of the technical factors that can influence the results and their clinical interpretation when using the Luminex bead technology, such as variation in antigen density and the presence of denatured antigen on the beads.

Pretransplantation Group: (a) Risk categories should be established based on the antibody and the XM results obtained. (b) DSA detected by CDC and a positive XM should be avoided due to their strong association with antibody-mediated rejection and graft loss. (c) A renal transplantation can be performed in the absence of a prospective XM if single-antigen bead screening for antibodies to all class I and II HLA loci is negative. This decision, however, needs to be taken in agreement with local clinical programs and the relevant regulatory bodies. (d) The presence of DSA HLA antibodies should be avoided in heart and lung transplantation and considered a risk factor for liver, intestinal, and islet cell transplantation.

Posttransplantation Group: (a) High-risk patients (i.e., desensitized or DSA positive/XM negative) should be monitored by measurement of DSA and protocol biopsies in the first 3 months after transplantation. (b) Intermediate-risk patients (history of DSA but currently negative) should be monitored for DSA within the first month. If DSA is present, a biopsy should be performed. (c) Low-risk patients (nonsensitized first transplantation) should be screened for DSA at least once 3 to 12 months after transplantation. If DSA is detected, a biopsy should be performed.

In all three categories, the recommendations for subsequent treatment are based on the biopsy results.

CONCLUSIONS :

A comprehensive list of recommendations is provided covering the technical and pretransplantation and posttransplantation monitoring of HLA antibodies in solid organ transplantation. The recommendations are intended to provide state-of-the-art guidance in the use and clinical application of recently developed methods for HLA antibody detection when used in conjunction with traditional methods.

結果 :

推奨する全体的な方法については作業部会ごとに作成した。主な推奨する方法の概略は以下のとおりである。

技術班: (a) 臓器移植のレシピエントにおける移植前の HLA 抗体の検出、特に HLA-Cw, DQA, DPA および DPB など、他の方法では容易に検出できないような HLA 遺伝子座に対する抗体の検出に SPI の単一抗原ビーズを用いなければならない。 (b) SPI を抗体の検出に利用する場合、細胞を用いた測定法を補助的に実施し、2つの測定法の相関性を調べて、クロスマッチ (XM) 陽性となる可能性を確認する。 (c) Luminex 社のビーズ技術を用いる場合には、抗原密度の変動、ビーズに付着した変性抗原の存在など、結果と臨床的解析に影響を与える可能性のある技術的要因を認識しておかなければならない。

移植前検査検討班: (a) 入手した抗体検査結果および XM の結果に基づき、リスクを分類する。 (b) CDC 検査により DSA が検出された場合、および XM 陽性の場合、抗体関連型拒絶反応および移植片喪失を生ずる可能性が非常に高いことから、これを回避する。 (c) 腎移植に際し、HLA class I および class II の全遺伝子座について、単一抗原ビーズを用いた抗体スクリーニング検査を実施し、その結果がすべて陰性であれば、術前に XM を行うことなく移植を実施してもよい。ただし、その決定には、治験実施計画書による各機関での承認、および関連規制当局の承認を要する。 (d) DSA-HLA 抗体が存在する場合、心臓および肺移植に際してはこれを回避し、肝臓、腸管および臍島細胞の移植においては危険因子とみなす。

移植後検査検討班: (a) 高リスク症例 (脱感作症例、または DSA 陽性 / XM 陰性の症例) については、移植後最初の 3 ヶ月間は DSA の測定とプロトコル生検によりモニターする。 (b) 中リスク症例 (過去に DSA 陽性であったが、直近の検査では陰性であった症例) については、最初の 1 ヶ月は DSA のモニターを行う。 DSA が検出された場合、生検を行う。 (c) 低リスク症例 (初めて移植を経験した非感作症例) については、移植後少なくとも 3 ヶ月から 12 ヶ月までに DSA のスクリーニング検査を 1 回行う。 DSA が検出された場合、生検を行う。

以上 3 つのグループについて、その後の処置の推奨する方法は、生検結果に基づく。

結論 :

臓器移植について、HLA 抗体の移植前後のモニタリングと、それに伴う技術的問題を網羅した推奨事項の総覧が作成された。

この総覧にある推奨事項は、HLA 抗体の検出法として近年開発された方法について、従来法との併用による利用および臨床応用に関する最新の指針を提示することを目的としたものである。

LABScreen Single Antigen Supplement

LABScreen Single Antigen Supplement キットとは？

本試薬は、LABScreen Single Antigen Class I & Class II に含まれていない日本人及び外国人の HLA アリルに対する抗体の特異性が同定できる試薬です。LABScreen Single Antigen Class I & Class II と本試薬を併用することで、日本人に見られる HLA をアリルレベルでほぼ全て網羅でき、さらに高精度な DSA (Donor Specific Antibody) の同定が可能となりました。

- 簡便な操作方法：測定、解析まで約 2 時間
- Luminex (LABScan) を使用したハイスループット：最大 96 サンプルを同時測定
- アリルレベルでの DSA の同定、モニタリング

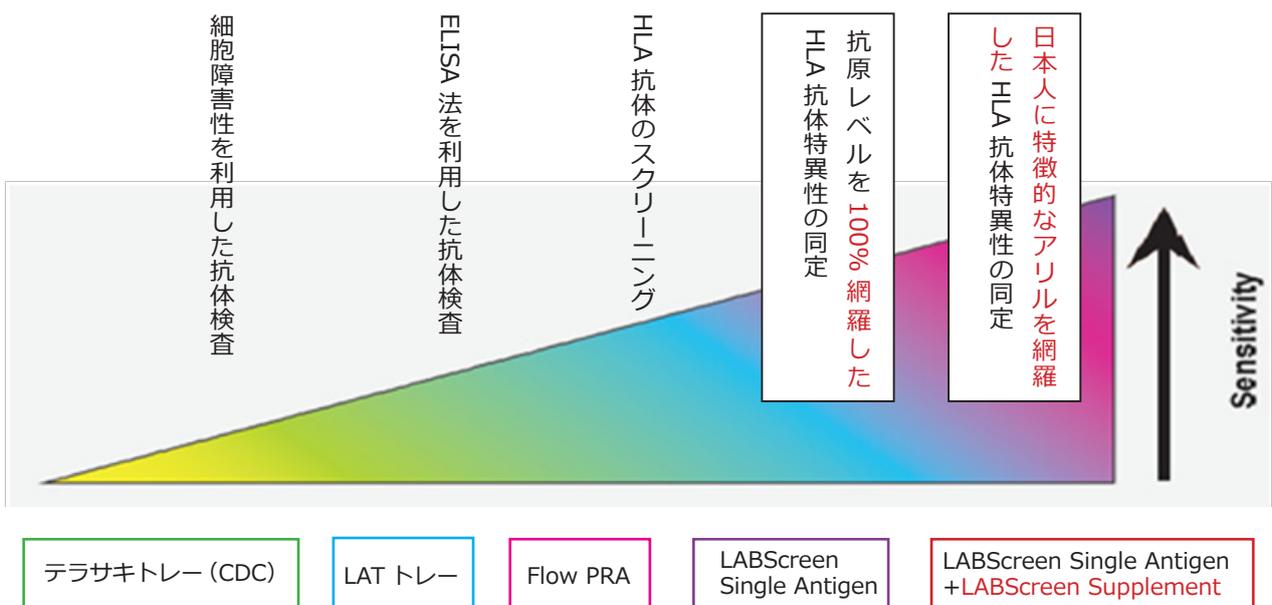
LABScreen Single Antigen Supplement が開発された背景

LABScreen Single Antigen は、抗原レベルでの抗 HLA 抗体の特異性を検出する試薬として国内で最も多く使用されております。

HLA の抗原・抗体反応はまだ解明されていない事が多いですが、同じ HLA の抗原型であっても、アリルの違いで反応が異なる場合がある事が近年分かってきました。LABScreen Single Antigen の国内のお客様方からの強いご要望を受けまして、弊社からメーカーである One Lambda にリクエストし、Supplement ビーズが開発されました。本試薬はお客様からご要望頂いたアリルが網羅されており、LABScreen Single Antigen よりもさらに高い精度で日本人アリルに対する抗 HLA 抗体特異性の解析が可能となりました。

各 HLA 抗体検出法と感度

LABScreen Single Antigen は、HLA 抗体検出法の中で最も高感度な方法です。Supplement ビーズを併用することで、アリルレベルでの HLA 抗体特異性の同定が可能です。



LABScreen Single Antigen Supplement に含まれる HLA アリル

HLA アリルは人種によって存在する頻度が異なる事が知られています。LABScreen Single Antigen Supplement キットは日本人に 0.01% 以上 * の頻度で見られるアリルをほぼ全て網羅しております。

* 頻度に関して、詳細データを知りたい方は下記の URL をご覧ください。

中央骨髄データセンター : <http://www.bmdc.jrc.or.jp/stat.html>

NPO 法人 HLA 研究所 : <http://www.hla.or.jp/hapro/top.htm>

AA : オーストラリア先住民、AI : アメリカ先住民、B : 黒人、C : 白人、H : ヒスパニック、**O : 東アジア (日本人)**、P : オセアニア

アリル	人種 *						アリル	人種							
	AI	B	C	H	O	P		AA	AI	B	C	H	O	P	
Class I							B*55:02							○	
A*02:05		○	○		○		B*55:04							○	○
A*02:07					○		B*56:03				○			○	
A*02:10		○			○		C*07:01			○	○			○	
A*26:02					○		C*08:02		○	○	○	○		○	
A*26:03					○		C*08:03		○					○	
B*07:14			○	○			C*12:02				○	○		○	○
B*15:04	○						C*14:03		○	○				○	
B*15:07	○				○		C*18:01			○					
B*15:17		○	○				Class II								
B*15:18		○	○		○		DRB1*04:06				○			○	
B*15:20	○				○		DRB1*04:07		○		○	○		○	
B*15:24			○				DRB1*04:10	○			○	○		○	
B*15:27					○		DRB1*04:11	○	○	○	○	○		○	
B*27:04			○	○	○	○	DRB1*08:02		○			○		○	
B*35:02	○		○	○	○		DRB1*08:03	○			○			○	
B*35:03	○	○	○		○		DRB1*08:07		○	○	○			○	
B*38:02					○		DRB1*13:02		○	○	○			○	
B*39:02	○			○	○		DRB1*14:03							○	
B*39:04	○		○		○		DRB1*14:04				○			○	
B*39:05	○		○	○	○		DRB1*14:05					○		○	
B*39:13			○	○			DRB1*14:06				○	○		○	
B*40:03	○				○		DRB3*02:01				○			○	
B*40:05	○			○			DRB5*01:02							○	
B*48:02	○		○				DQA1*02:01				○				
							DQB1*03:19								
B*50:02			○	○			DQA1*01:01				○				○
							DQB1*05:03								

日本総代理店

株式会社

ベリタス

〒105-0001 東京都港区虎ノ門 2-7-14 八洲ビル
TEL.03-3593-3211(代) FAX.03-3593-3216
E-mail: veritas@veritastk.co.jp

<http://www.veritastk.co.jp/>