

## 審査の結果の要旨

氏名 柴垣 有吾

本研究は腎臓移植におけるクロスマッチテストの種々の方法の中でも、感受性が高いとされているフローサイトメトリー法を用いたテストの結果が臨床的に有用であることを明らかにするため、従来の細胞を使った方法でクロスマッチ陰性であった、1302名の腎臓移植患者を対象にフローサイトメトリー法によるクロスマッチを施行し、その結果と臨床的予後の関連を調べたものである。この研究から、下記の結果を得ている。

1. 対象となった患者は CDC 法によるクロスマッチが陰性で移植を施行した1302名であった。この内、T リンパ球のフローサイトメトリー法によるクロスマッチが陽性であったのは64名、B リンパ球では47名、ともに陽性であったのは9名であった。
2. クロスマッチが陽性になる確率を高めるような特徴である女性(妊娠)、輸血の既往例、再移植例、Panel Reactive Antibody (PRA)値 [ランダムに選んだリンパ球とレシピエントの血清中の抗体を反応させ、そのうちの何%が細胞溶解をするかを見るもの] が実際にフローサイトメトリー法によるクロスマッチ陽性と有意に関連しているかを調べたところ、オッズ比の95%信頼区間が1を超えるものはTリンパ球クロスマッチ陽性例で女性(妊娠)、輸血の既往例、再移植例、PRA 値であり、対してBリンパ球クロスマッチ陽性例では再移植例、PRA 値のみであった。
3. フローサイトメトリー法の陽性例と陰性例で移植腎機能の長期的予後解析をKaplan-Meier 法を用いて行った。その結果、Tリンパ球クロスマッチ陽性例でもBリンパ球クロスマッチ陽性例でも陰性例と比較して、その予後に統計学上の有意な差を認められなかった(Log rank test で p value はそれぞれ 0.158、0.177)。しかし、Tリンパ球クロスマッチ陽性例では陰性例に比し、腎機能予後が悪いトレンドを示し、逆に、Bリンパ球クロスマッチ陽性例では陰性例に比し、腎機能予後が良好であるトレンドを示した。
4. 移植腎の早期予後指標である急性拒絶反応、delayed graft function (DGF)の有無とクロスマッチ陽性との関連を調べた。その結果、単変量解析では急性拒絶反応 (p=0.013)とDGF (p=0.038)が、多変量解析では急性拒絶反応 (p=0.042)が T リンパ球クロスマッチ陽性と有意に関連していた。これらは B リンパ球クロスマッチの陽性とは関連が無かった。よって、T リンパ球クロスマッチ陽性例において、移植腎予後が悪いのは急性拒絶反応が多い

ことが一因となっており、クロスマッチ陽性例は抗 HLA 抗体などを介した免疫反応が急性拒絶を引き起こしていることを示唆する結果であった。

5. HLA 抗原をコーティングしたビーズを用いて、フローサイトメトリー法により特異的に抗 HLA 抗体を detect する FlowPRA キットを用いて、その結果とフローサイトメトリー法によるクロスマッチの結果を対比した。T リンパ球クロスマッチ陽性例では21例中19例とほとんどが FlowPRA も陽性であったのに対し、B リンパ球クロスマッチ陽性例23例中15例しか FlowPRA は陽性とならなかった。これは、T リンパ球クロスマッチ陽性は実際に抗 HLA 抗体を検出している可能性が高いが、B リンパ球クロスマッチ陽性は抗 HLA 抗体以外の抗体を検出している可能性も高いことを示唆している。
6. フローサイトメトリー法による B リンパ球クロスマッチ陽性例で FlowPRA 陽性例と陰性例で移植腎の短期予後を比較した。その結果、11例中5例が FlowPRA 陽性であり、この内2例で1年以内に急性拒絶反応を認めたのに対し、FlowPRA 陰性例では6例のいずれも1年のフォローアップ期間中に急性拒絶反応を認めなかった。よって、フローサイトメトリー法による B リンパ球クロスマッチ陽性の意義は FlowPRA 陽性の場合に高いことが示された。

以上の研究成果は腎移植の臨床におけるフローサイトメトリー法を用いたクロスマッチテストの有用性を明らかにしただけでなく、施行症例の選択方法やテスト結果の解釈法の示唆にも富んだ内容となっており、臨床への応用という点で優れている。よって、本研究内容は学位の授与に値するものと考えられる。