

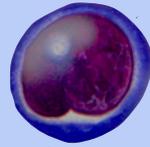
バーチャルクロスマッチの概要と 国内外の状況 - 臓器移植 -

橋口 裕樹, 金本 人美

福岡赤十字病院 移植センター 移植細胞研究課

Hematopoietic stem cell transplantation
造血幹細胞移植

Hematology



Haploidentical Transplant
HLA半合致移植

Organ transplantation



GVHD

graft-versus-host disease
移植片对宿主病

Transfusion



TRALI

Transfusion-related acute lung injury
輸血関連急性肺障害

HLA

PTR

Platelet transfusion refractoriness
血小板輸血不応

HLA Antibody
HLA抗体

Rejection
拒絶反応

臓器移植と組織適合性検査

抗HLA抗体

HLA抗体の有無,特異性を確認

DSA

Donor Specific Antibody

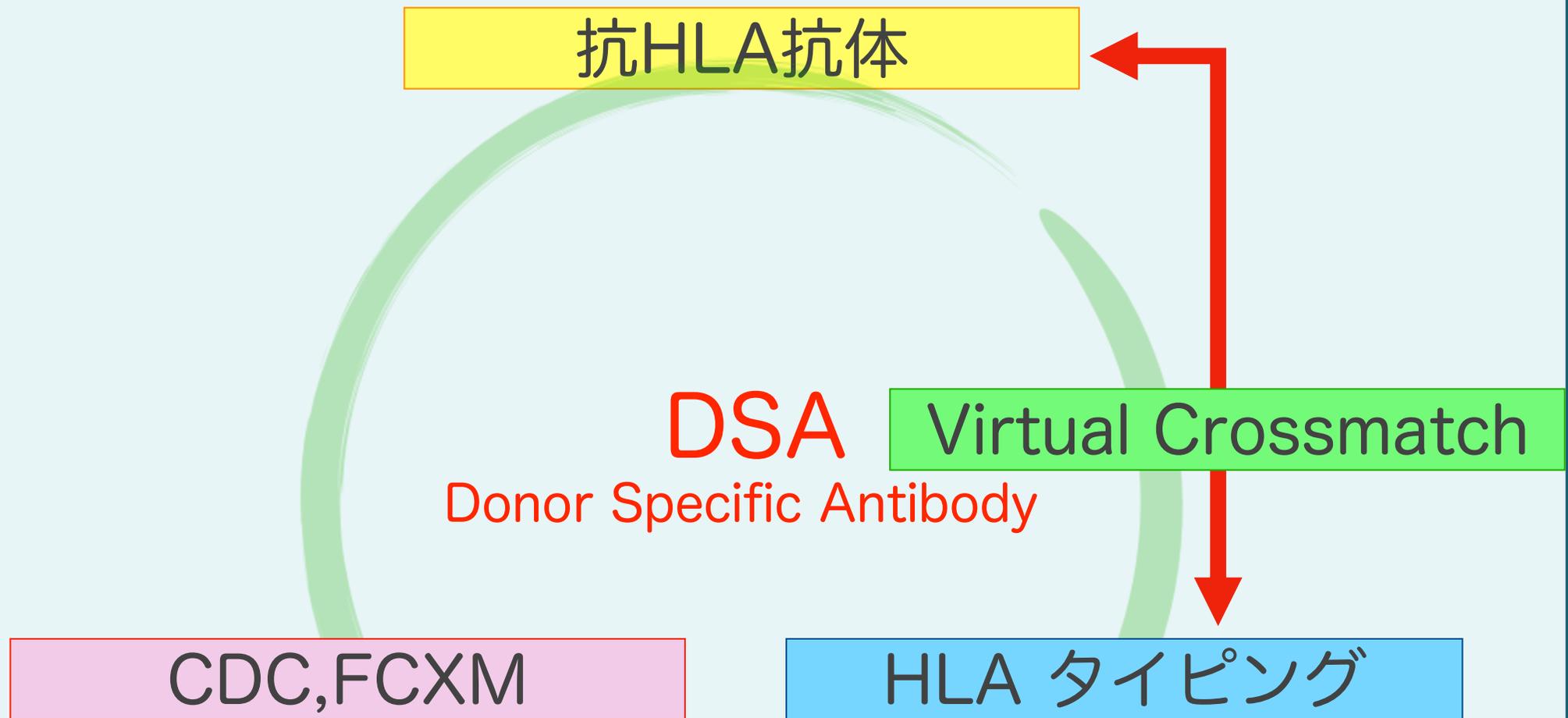
クロスマッチ

in vitroで抗体関連拒絶を
確認できる可能性がある

HLA タイピング

ドナーとレシピエントのHLA一致
DSAの対象が減る (ミスマッチ)
感作される抗原が少ない

Virtual Crossmatch, 概念



HLAタイピング

輸血

- 血液型

ABO, Rh, MNS, Duffy, Kidd, etc...

- 遺伝

3つの対立遺伝子 (A,B,O) の組み合わせでメンデルの法則に従い規則的に遺伝 (ABO式)

- 多型性

亜型

- 表記

表現型, 遺伝子型

A, AA

- 材料・方法

赤血球, 血清 赤血球凝集反応

臓器

- HLAタイピング

HLA-A,B,C,DR,DQ,DP Locus (座)

- 遺伝

ハプロタイプで両親から遺伝

例)

父のハプロタイプ

A*24:02-C*12:02-B*52:01-DRB1*15:02-DQB1*06:01-DPB1*09:01

A*33:03-C*14:03-B*44:03-DRB1*13:02-DQB1*06:04-DPB1*04:01

母のハプロタイプ

A*24:02-C*07:02-B*07:02-DRB1*01:01-DQB1*05:01-DPB1*04:02

A*24:02-C*01:02-B*54:01-DRB1*04:05-DQB1*04:01-DPB1*05:01

- 多型性

Locusとハプロタイプの組み合わせ, 数万通り

- 表記

HLA型, 遺伝子型

A2, A*24:02

- 材料・方法

DNA SSP法, rSSO法, NGS法

HLA抗体

輸血

- 不規則抗体

赤血球抗原に対する抗体

- 抗体の有無（スクリーニング）

不規則抗体スクリーニング赤血球
2～3種類の組み合わせ

- 抗体の特異性同定検査

不規則抗体同定用パネル赤血球
10種類程度の組み合わせ

- 機器・方法

輸血自動分析機, 試験管法

臓器

- 抗HLA抗体

HLAに対する抗体

- 抗体の有無（スクリーニング）

数種類の精製HLA抗原を
コーティングしたマイクロビーズ
Class I（30種類）, Class II（30種類）

- 抗体の特異性同定検査

1種類のリコンビナントHLA抗原を
コーティングしたマイクロビーズ

- 機器・方法

フローサイトメーター, Luminex

クロスマッチ

輸血

- **赤血球製剤** vs. 患者血清

血液型抗体による抗原抗体反応

- **目的**

輸血の可否

副作用を未然に防止する手段

- **背景**

ドナー（適合製剤）の選択肢が比較的多い

- **機器・方法**

輸血自動分析機, 試験管法

臓器

- **ドナーリンパ球** vs. 患者血清
(臓器の代替)

抗HLA抗体による抗原抗体反応

- **目的**

移植の可否

脱感作治療の指標

- **背景**

ドナー（臓器）の選択肢が極めて少ない

- **機器・方法**

フローサイトメーター, CDC法

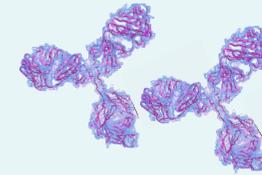
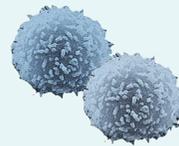
—*以外の抗体も含む

クロスマッチ

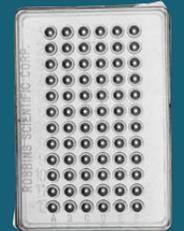
HLA

HLA抗体

Cross Match = ドナーリンパ球 vs. レシピエント血清
(臓器の代替)



CDC法 (Complement Dependent Cytotoxicity) = LCT



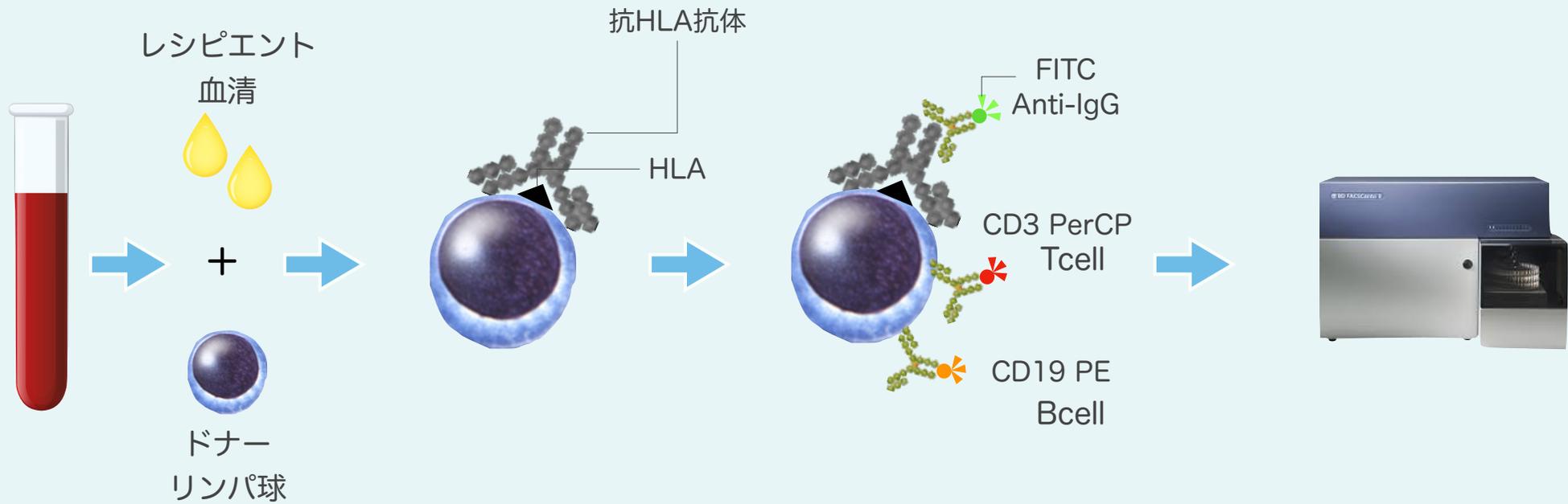
- 低感度, 検査者の主観で判断
- IgMの影響

FCXM法 (Flow Cytometry Cross Match)

- 高感度
- 非特異反応



Physical Crossmatch, FCXM



細胞採取
45分

反応・洗浄
45分

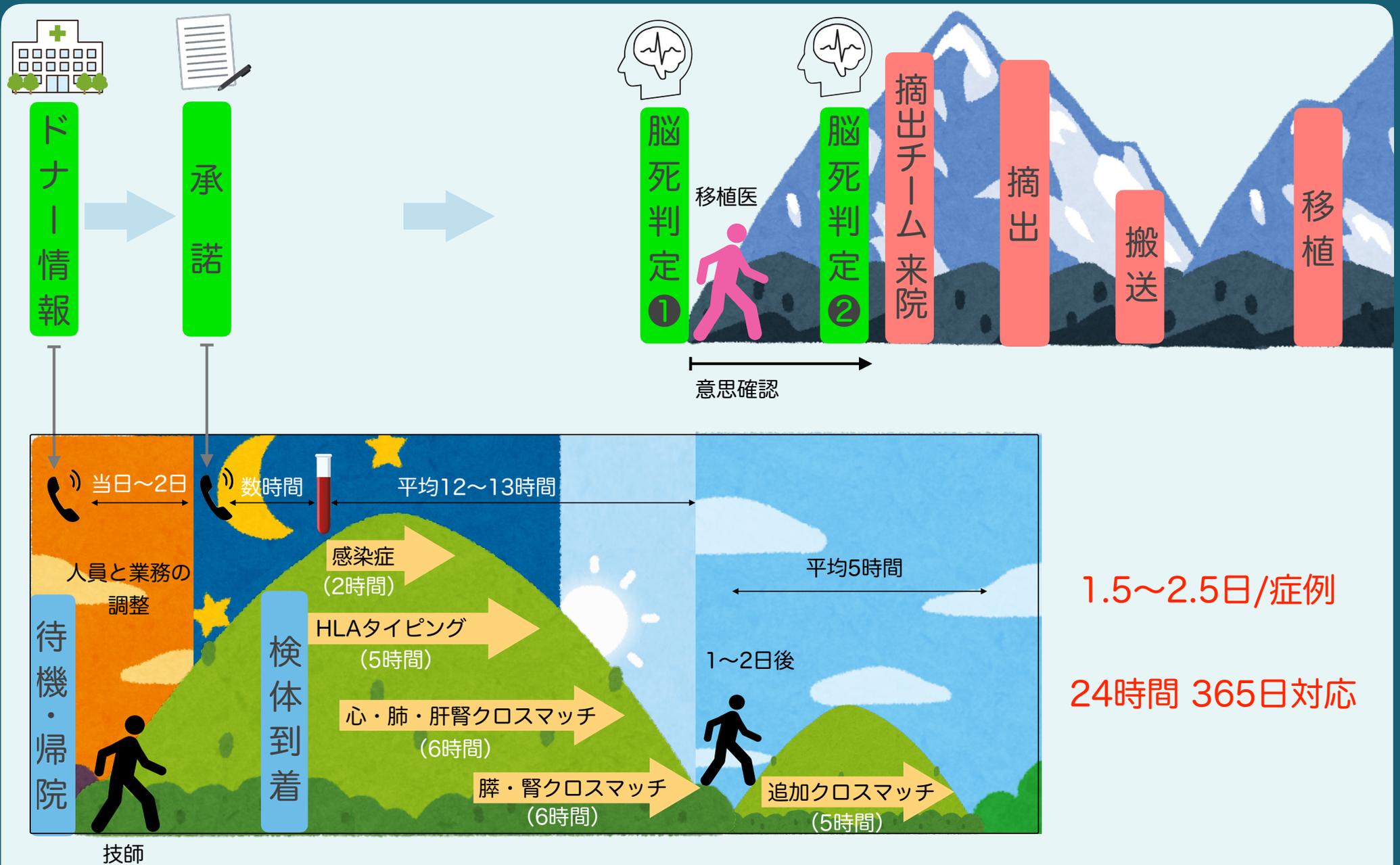
抗体添加
5分

4°C反応・洗浄
35分

測定
10分

140分 (ドナー1名)

脳死下臓器提供の流れと移植検査



脳死移植でのクロスマッチ検査数

2021/04~2023.03 西日本地区 34症例

臓器	クロスマッチ数	平均検査数	追加検査数
心臓*	10~17人	14.1人	3~4人
肺*	17~20人	17.0人	1~3人
肝腎	2~5人	3.6人	なし
膵臓	2~18人	12.3人	なし
腎臓	11~20名	16.7人	1~5人
		63.7人	1.6人

- *インアクティブ制度導入 上位で受諾できるよう選択基準の適正化
- 輸血後の待機患者の血清交換の徹底

Physical Crossmatch ; PXM

Upside

- 組合せる事で多くの情報が得られる

CDC ... 移植の可否

FCXM ... 脱感作の指標

- 安価

CDC ... ￥7,000

FCXM ... ￥13,000

- 汎用機器で検査. 機器整備が容易

フローサイトメーター

Downside

- ドナー生細胞（リンパ球）が必要

時間的制約

検査スケジュールの調整・手間

- 必ずしもHLA抗体に特異的ではない

CDC IgMの影響

FCXM Human IgGの影響

- 技術的な精度差, 技師数不足

Virtual Crossmatch, 導入の経緯 (海外)

地理的問題？

移動距離

費用対効果？

ドナー数

Virtual Crossmatch, 概念

The VXM is a Consultation, NOT a lab test !

- ドナーHLA type (抗原) とレシピエントHLA-Ab (抗体) に基づいて免疫学的な適合性の評価.
- フィジカルな検査ではない.



PXM to VXM ?

Physical Crossmatch ; PXM

- Flow Cytometry Cross Match ; FCXM
フローサイトクロスマッチ



BD FACS Lyric™

- Complement Dependent Cytotoxicity ; CDC
補体依存性細胞傷害試験

= Lymphocyte Cytotoxicity Test ; LCT

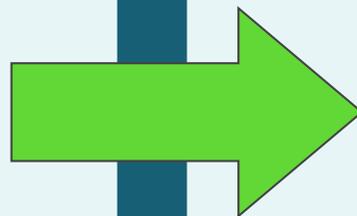
リンパ球細胞障害試験



位相差顕微鏡



テラサキトレイ



Virtual Crossmatch ; VXM

- HLA タイピング
- HLA 抗体



Luminex 3D

2つの検査結果より解析



PXM and VXM

Physical Crossmatch ; PXM

- Flow Cytometry Cross Match ; FCXM
フローサイトクロスマッチ



BD FACS Lyric™

- Complement Dependent Cytotoxicity ; CDC
補体依存性細胞傷害試験

= Lymphocyte Cytotoxicity Test ; LCT

リンパ球細胞障害試験



位相差顕微鏡 テラサキトレイ

&

Virtual Crossmatch ; VXM

- HLA タイピング



Luminex 3D

2つの検査結果より解析



PXM and VXM

現時点では…

- 全てのPhysicalをVirtualには移行は出来ない.
- リスクの少ない症例のクロスマッチを省くツール.

Low~ Middle Risk Patients, VXM

Patients		
Low Risk	Middle Risk	High Risk
感作歴なし	感作歴あり	感作歴あり
抗体なし	抗体はあるが 特異性が明確で DSAはない	特異性がはっきりしない DSAあり
抗体がない患者	NDSAの患者	DSAの患者
YES	YES	NO
Ok for retrospective Physical Crossmatch		Prospective PXM or Antibody Assessment with current serum

Virtual Crossmatch, 要件

The Complete (and correct)
HLA phenotype of the donor.

ドナーの正確なHLAタイピング

- ・全ローカスタイピング
- ・第2区域 (4桁) High resolution

Knowledge of the HLA antibody
specificities present in the
potential recipient.

レシピエントが保有するHLA抗体の
特異性に関する評価

詳細な抗体特異性の解釈

3ヶ月毎のスクリーニング検査

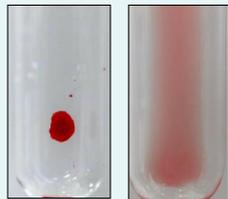
Donor HLA type

Recipient HLA antibody

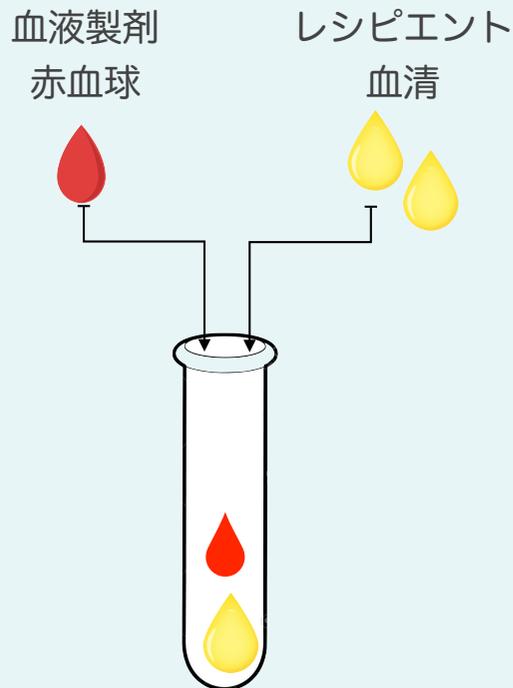
かなりハードルが高い

Computer Crossmatch, 輸血

Physical Crossmatch ; PXM



陽性 陰性



Computer Crossmatch ; CC

【適応条件】

- ABO血液型が一致であること
- 不規則抗体が陰性であること
- コンピュータ管理できていること



CC "適合"としてPXMを省略した輸血

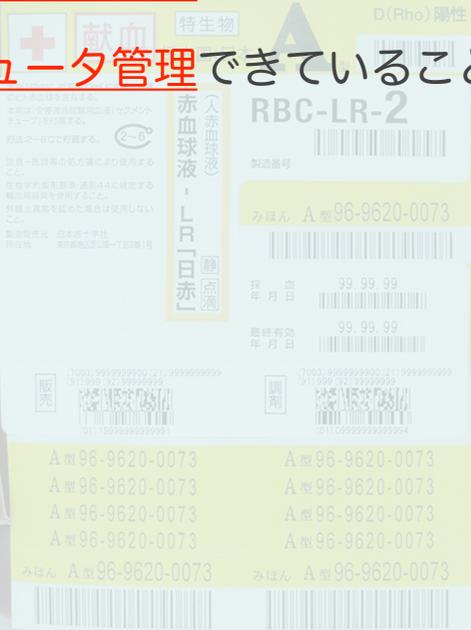
区分番号	検査項目	点数	注釈
	血液交叉 (適合) 試験	30点	●輸血に伴って、血液交叉試験、間接クームス検査又はコンピュータクロスマッチを行った場合は、1回に（血液バック1バックごと）につき30点、47点又は30点をそれぞれ加算する。ただし、コンピュータクロスマッチを行った場合は、血液交叉試験加算及び間接クームス検査加算は算定できない。 ●コンピュータクロスマッチ加算は、「輸血療法の実施に関する指針」（改訂版）（平成26年11月）を遵守してコンピュータクロスマッチを実施した場合に算定する。
K920	間接クームス試験	47点	
	コンピュータクロスマッチ	30点	

VXMの条件（案）

Computer Crossmatch ; CC

【適応条件】

- ABO血液型が一致であること
- 不規則抗体が陰性であること
- コンピュータ管理できていること



Virtual Crossmatch ; VXM

【適応条件】

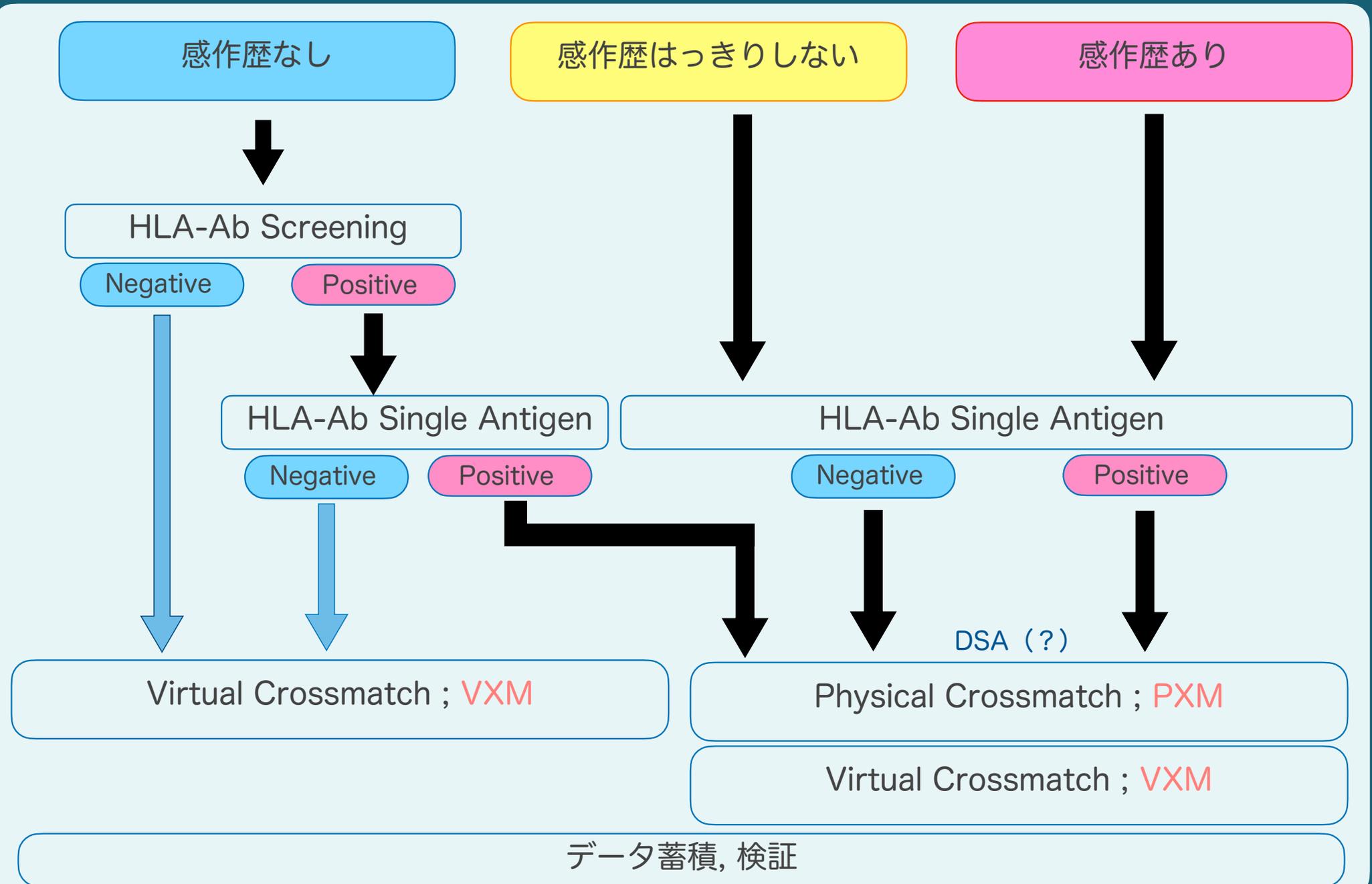
- HLAが一致であること
- HLA抗体が陰性であること
- コンピュータ管理できていること



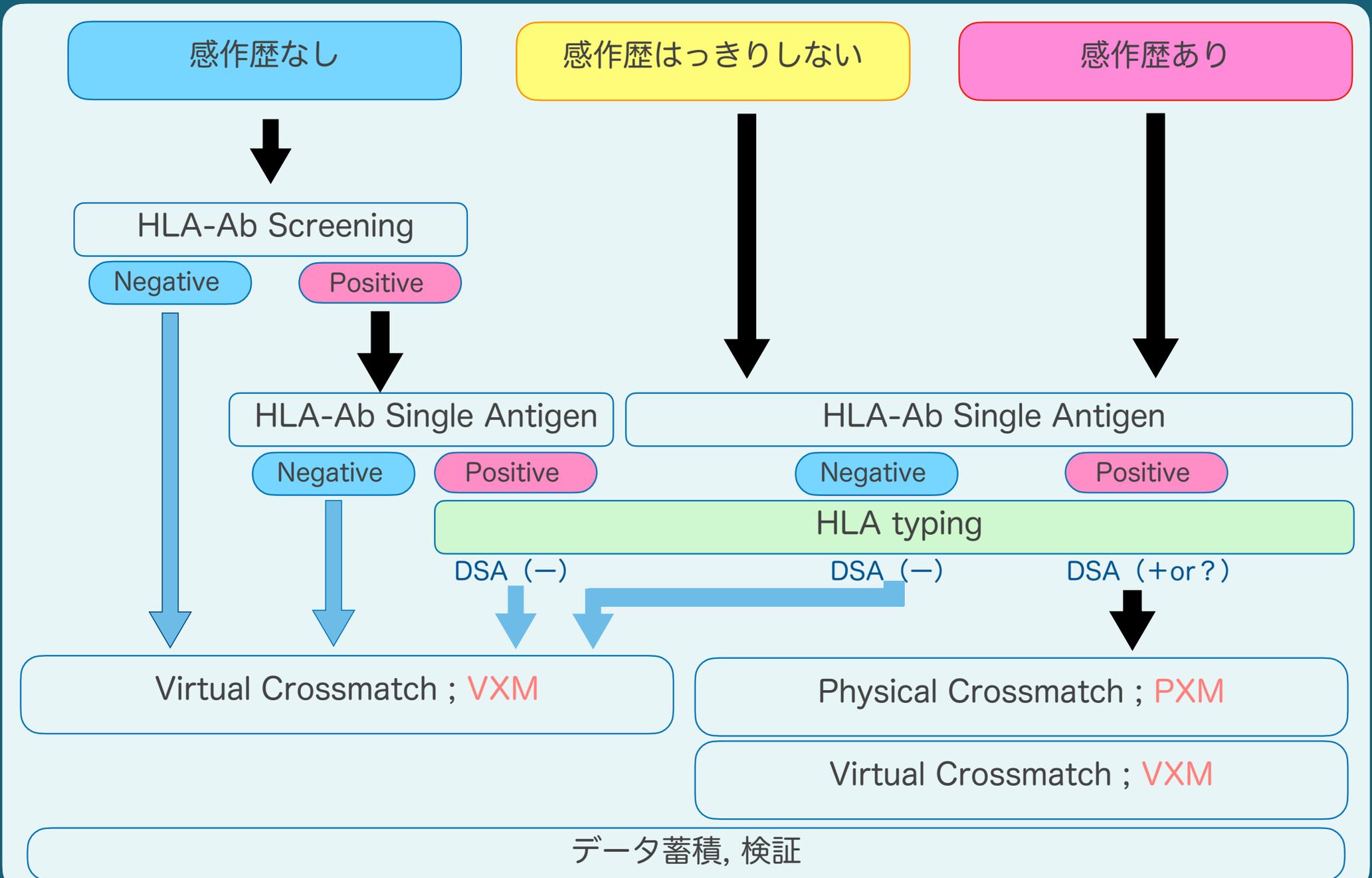
【適応条件】

- ~~HLAが一致~~であること（現実的に無理）
- HLA抗体が陰性であること
- コンピュータ管理できていること
- 感作歴がないこと

フローチャート (案)



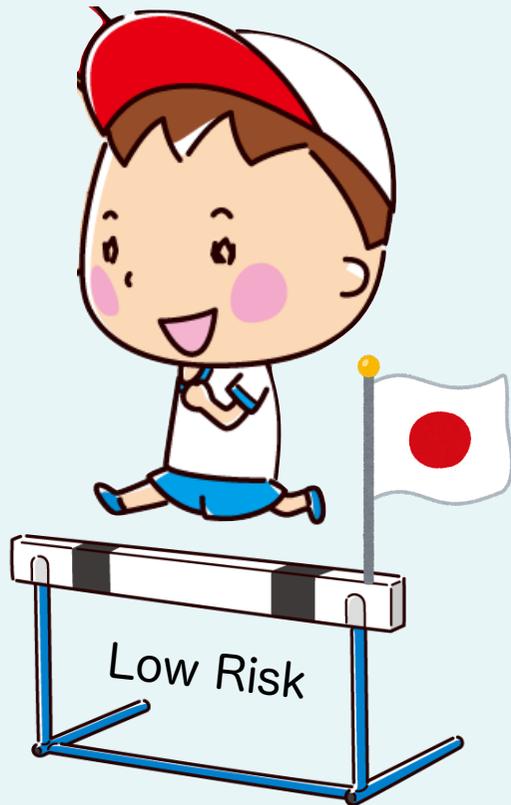
フローチャート (案)



日本でのVXM導入のイメージ（私見）

HLA-Ab, Negative

日本



VXM Antibody,
Negative selection

HLA-Ab, Positive
specificity check
HLA, Miss match Check
Donor vs. Recipient

海外



VXM Antibody,
exclude selection