

臓器移植後に伴う HTLV-1 関連疾患発症の実態について

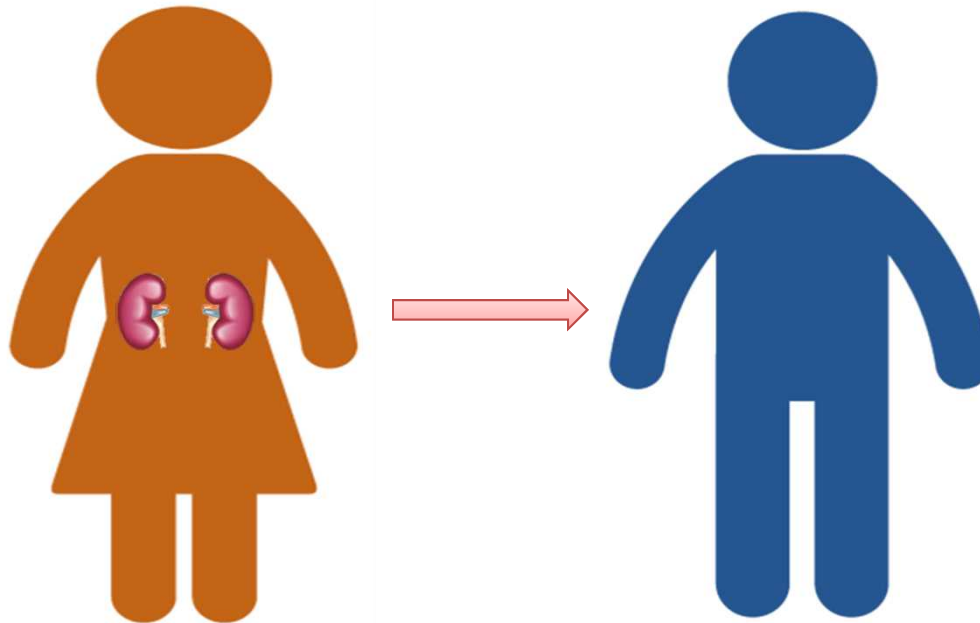
聖マリアンナ医科大学
難病治療研究センター
山野嘉久

第9回HTLV-1対策推進協議会
平成27年9月30日(水)

臓器移植の基礎知識

ドナー (D)

レシピエント (R)



HTLV-1感染状態

陰性 (-)	陰性 (-)
陰性 (-)	陽性 (+)
陽性 (+)	陰性 (-)
陽性 (+)	陽性 (+)

→ 問題なし

} 問題は？

本日の内容

- HTLV-1陽性ドナー（D+）から陰性レシピエント（R-）への生体腎移植について
- 陽性レシピエント（R+）への臓器移植について
- 臓器移植後の感染の判定におけるPCR検査の重要性
- 今後の課題

60歳代男性 腎移植レシピエント

主 訴：歩行障害

移植前：抗HTLV-1抗体(-)、ADL full

病 歴：抗HTLV-1抗体(+)の家族から生体腎移植
10か月後 下肢筋力の低下を自覚
12か月後 歩行可能時間が1時間未満に短縮
18か月後 かろうじて起立できるがほぼ歩行不能
21か月後 抗HTLV-1抗体(+)を確認
HTLV-1関連脊髄症(HAM)と診断
ステロイドパルス療法を行ったが、
歩行には両手杖が必要



生体腎移植ドナーガイドライン（日本）

- A. 年齢：20 歳以上70 歳以下
- B. 以下の疾患、または状態を伴わないこと
 - 全身性活動性感染症
 - HIV 抗体陽性
 - クロイツフェルト・ヤコブ病
 - 悪性腫瘍
- C. 血圧：140/90mmHg 未満
- D. 肥満：BMI $\leq$ 30Kg/m²
- E. 腎機能：GFR $\geq$ 80ml/min/1.73m²
- F. タンパク尿：150mg/day (or gCr)未満
またはアルブミン尿 $\leq$ 30mg/gCr
- G. 糖尿病（耐糖能障害）がない
- H. 器質的腎疾患がない
(悪性腫瘍、尿路感染症、ネフローゼ、嚢胞腎など)

※ HTLV-1(+)ドナーからの死体腎移植は禁忌

HTLV-1(+)ドナーからの生体腎移植(D+/R-)が 禁忌ではないことの想定される理由

一般のHTLV-1感染者データからの推察

- HTLV-1に感染しても発病はATL5%、HAM0.25%
- 垂直感染者の感染から発病までの潜伏期間は40-60年



- 移植によって感染しても多くの人は発病しないのでは？
- 万一発病しても50年先で、腎移植のメリットが上回る？

はたして、この推察は正しいのか？
現在のところ、明確なデータはなく
正確な調査が必要

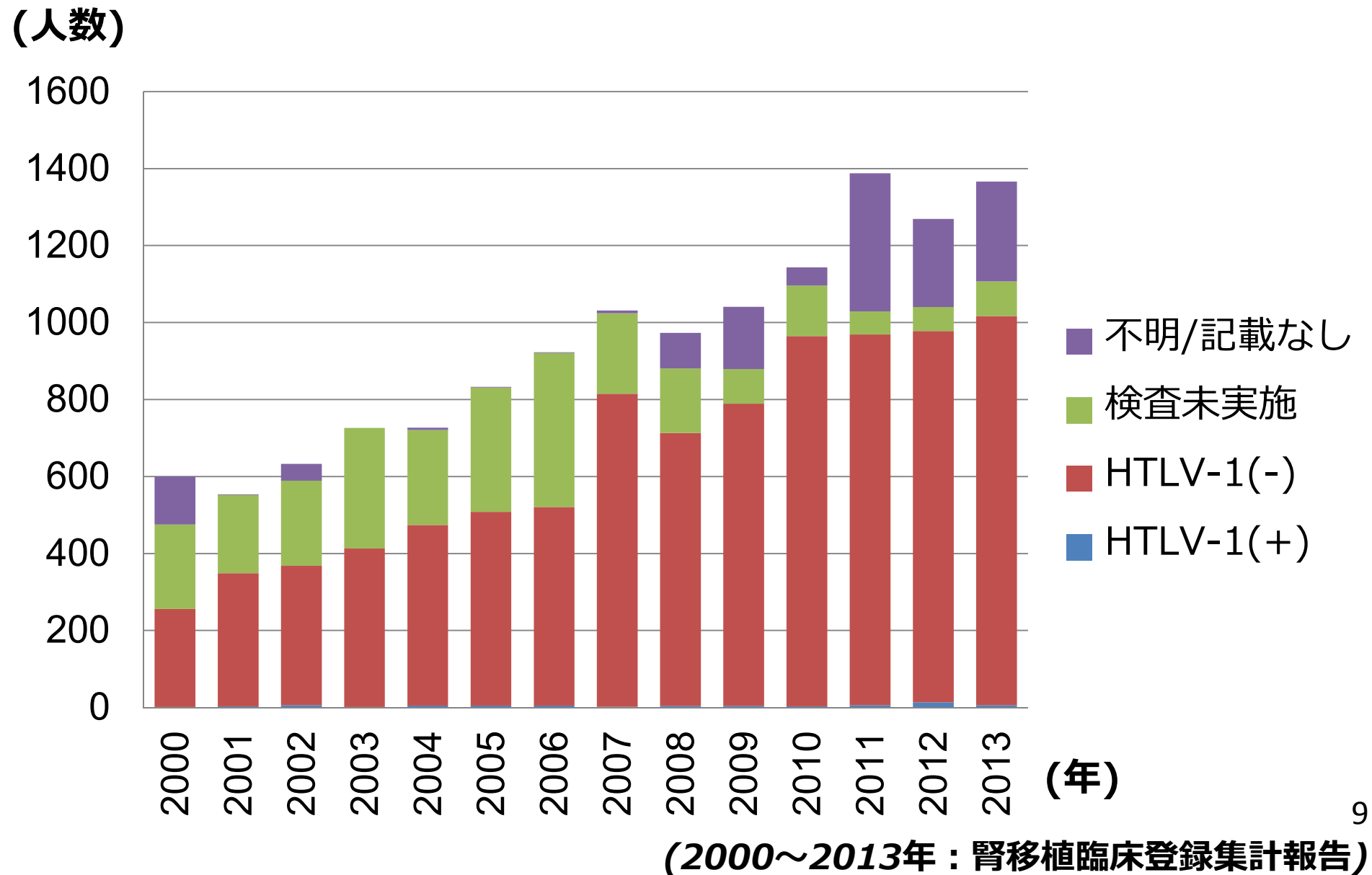
**HTLV-1 D+/R-腎移植による
レシピエントのHAM発症率は？**

当院で把握しているD+/R-腎移植後HAM症例 (2000-2013年の腎移植症例)

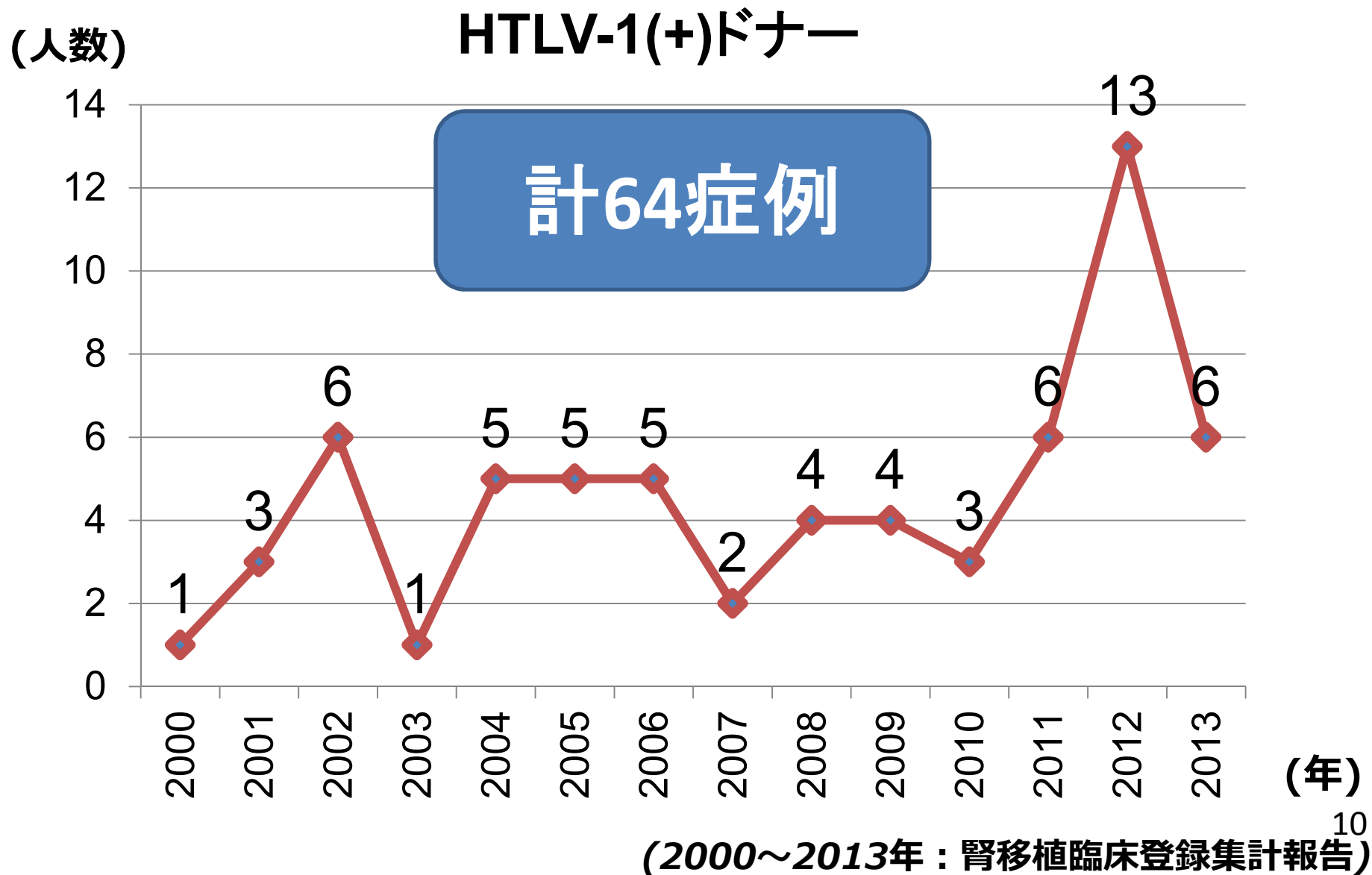
#	移植時 年齢	移植前のHTLV- 1感染	移植から発症 までの期間	HAMの病状の進行	通常の 進行速度
1	66	(-)	1年以内	3か月で歩行不能	18年
2	61	(-)	1年以内	1年以内に歩行不能	18年
3	49	(-)	2年	1年以内に両手杖歩行	13年
4	32	(-)	2年以内	2年以内に片手杖歩行 現在歩行不能	8年
5	32	(-)	5年	3年以内に杖歩行	8年

移植後早期に発症し、急速に進行する可能性あり

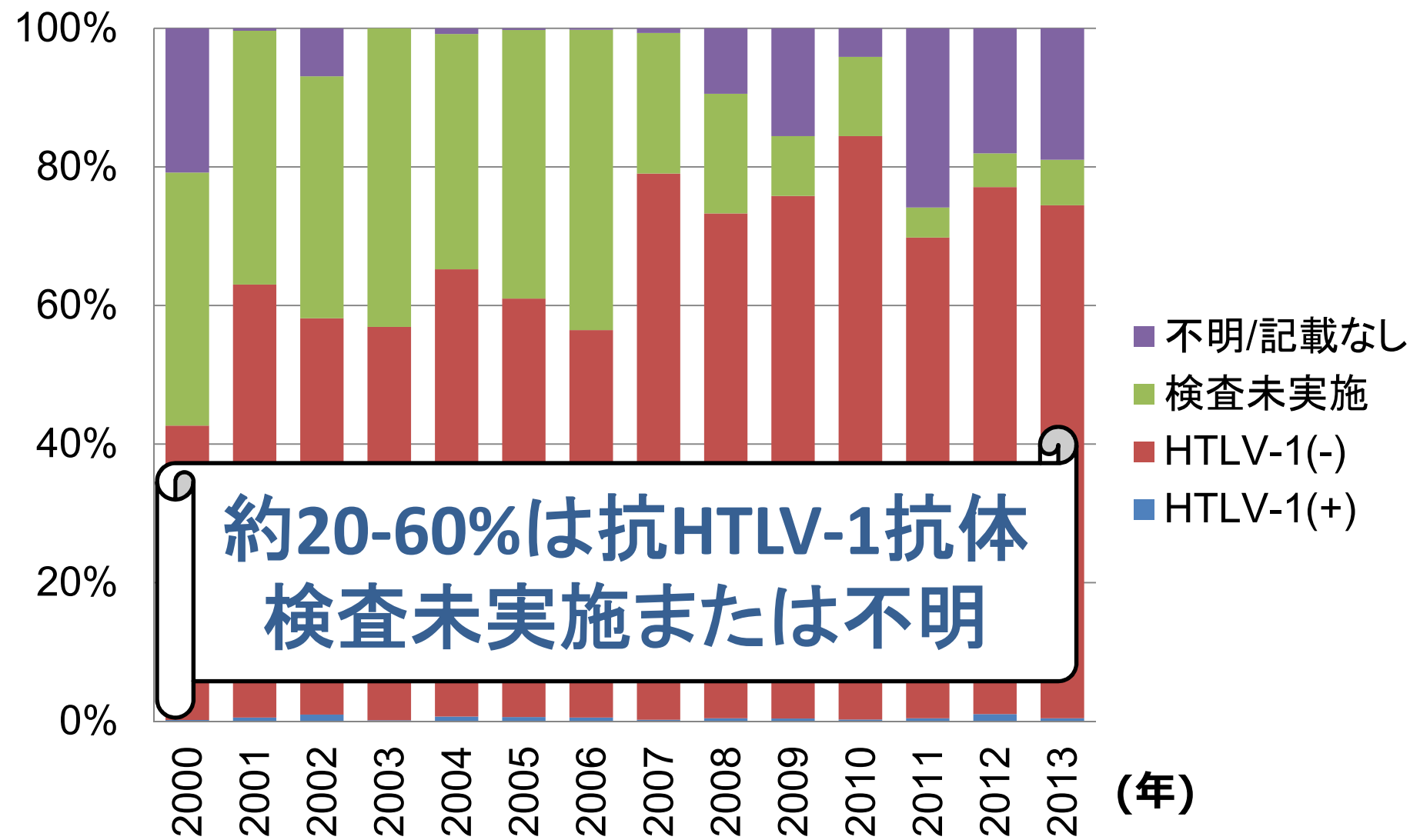
生体腎ドナーのHTLV-1 感染状況-1



HTLV-1(+)ドナーからの腎移植数の推移



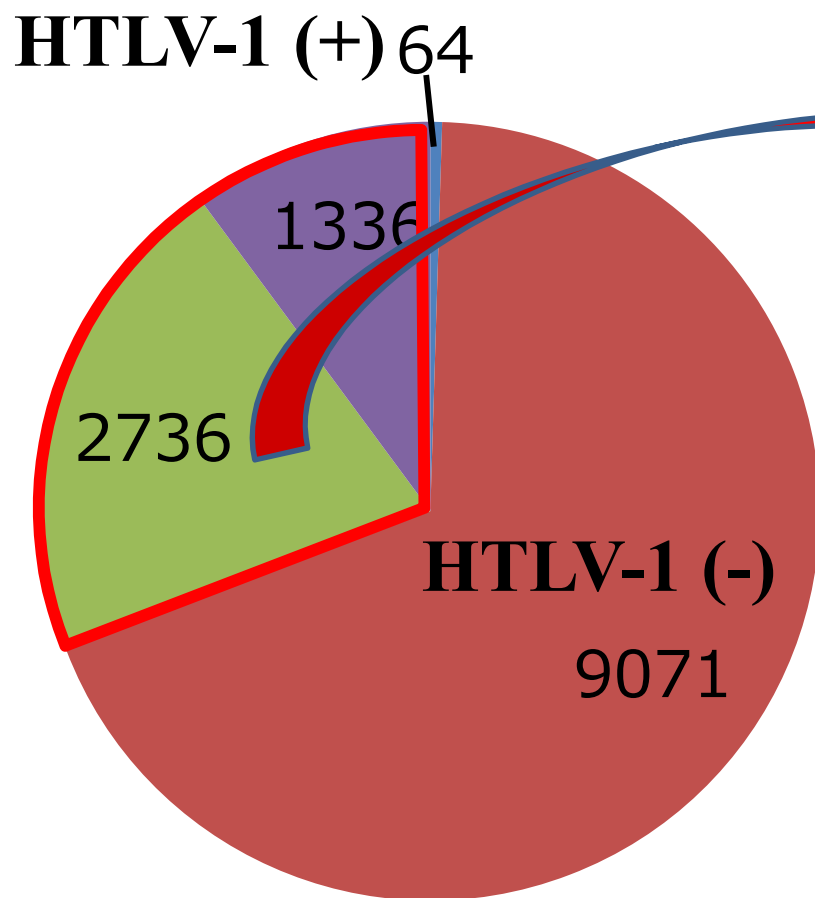
生体腎ドナーのHTLV-1 感染状況-2



約20-60%は抗HTLV-1抗体
検査未実施または不明

D+生体腎移植件数の予測

ドナーのHTLV-1感染状況 (2000-2013)

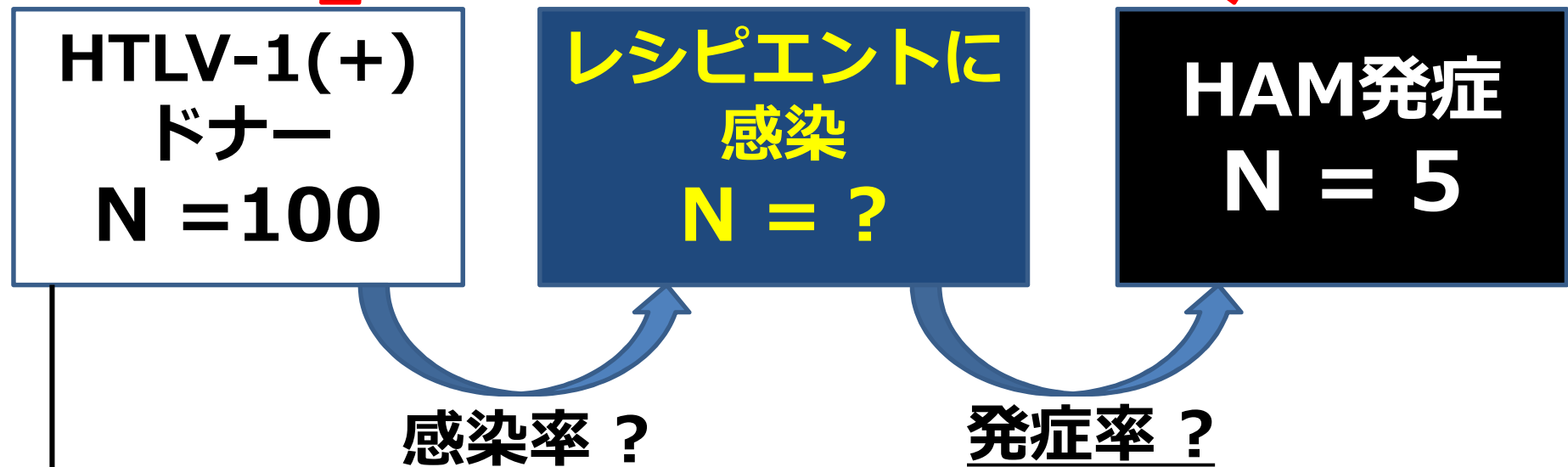


日本人のHTLV-1感染率
男性 0.66%
女性 1.02%
(Satake M., 2012)

未実施/不明に含まれる
HTLV-1(+)ドナーは
推計36人
→ $64 + 36 = 100$ 人

D+/R-生体腎移植によるHAMの発症率予測

最低でも5%



一部除外

抗HTLV-1抗体偽陽性
D+/R+腎移植

一般のHTLV-1感染者の
HAM生涯発症率は**0.25%**

移植後HAMのcase reports

Author year	臓器	D	R	性	発症年齢 (歳)	移植から発症までの 期間
Toro, 1998	腎	+	-	男	55	< 2 年
	腎		-	女	53	< 2 年
	肝		-	女	44	< 2 年
Toki, 2000	腎	?	-	男	48	4 年
Nakatsuji, 2000	腎	+	-	男	49	4 年
Shintani, 2001	腎	+	-	男	56	7 年
Soyama, 2008	肝	+	+	男	60	2 年
Inose, 2010	腎	+	-	男	40	10ヵ月
Ramanan, 2014	腎	+	-	男	56	5ヵ月
Nagamine, 2015	腎	+	-	女	38	2ヵ月

D+/R-が多く、また移植後早期に発症するケースが多い 14

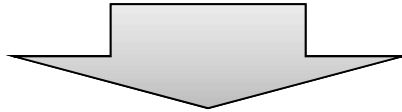
海外の臓器移植ガイドライン

ガイドライン	HTLV-1に関する記載
British Transplantation Society 2011	Endemic area出身者には検査を施行すべき 感染ドナーからの移植は禁忌 (B1)
European Association of Urology 2010	記載なし
Amsterdam forum 2005	ルーチン検査に含まれるが、 実際は非Endemic areaでは施行されていない 感染ドナーの扱いに関する記載なし
American Society of Transplantation 2013	2009年献腎ドナーのHTLV-1検査を廃止 (endemic areaからの移民などでは検査を考慮) 感染ドナーの扱いに関する記載なし

→ endemic areaである日本の対応を検討する必要性

結語

- ✓ **D+/R-生体腎移植後のHAM発症率は、最低でも5%以上と推定され、一般的なキャリアにおけるHAM発症率（0.25%）と比較して高い**
- ✓ **生体腎移植後HAMは早期に発症し急速に進行**



- **厚生労働省に健康危険情報として報告し、平成26年12月12日、厚生労働省から注意喚起のPress Releaseあり**
- **日本移植学会から会員施設へ、腎移植症例のHTLV-1検査の実施・リスクの説明、陽性レシピエントの嚴重なフォローアップを周知。**
- **厚生労働省研究班（湯沢班）で調査を進め、2000年から2013年の腎移植臨床登録調査の解析により、D+/R-腎移植が23例、D+/R+移植が44例と判明**

本日の内容

- HTLV-1陽性ドナー（D+）から陰性レシピエント（R-）への生体腎移植について
- 陽性レシピエント（R+）への臓器移植について
- 臓器移植後の感染の判定におけるPCR検査の重要性
- 今後の課題

移植後にATLを発症した症例の報告

Author, year	臓器	D	R	性	発症年齢(歳)	移植～発症まで
Zanke, 1989	腎	?	?	男	43	2年
Tsurumi, 1992	腎	-	+	男	32	4年
Williams, 1994	腎	?	?	男	42	13年
Jenks, 1995	腎	-	+	男	61	9か月
Mouri, 2000	腎	?	?	女	49	3年
Ichikawa, 2000	腎	?	-	男	42	10年
Suzuki, 2006	肝	+	+	男	50	2年
Yoshizumi, 2012	肝	+	+	女	39	6ヶ月
	肝	+	+	男	45	2年
	肝	-	+	男	67	9ヶ月
	肝	-	+	男	48	4年
Ilona, 2013	肝	+	-	男	59	2年

陽性レシピエント（R+）は、ATL発症の報告が多い 18

陽性レシピエント症例のケースシリーズスタディ

(D-/R+, D+/R+含む)

Author year	臓器	症例 (人)	平均 年齢	平均観察 期間(年)	結果
Tanabe, 1998	腎	16	34	8	HAM/ATL なし
Naghibi, 2011	腎	10	42	4.3	HAM/ATL なし
Shirai, 2012	腎	9	54	2.8	HAM/ATL なし
Yoshizumi, 2012	肝	26	52	3.7	ATL 4人

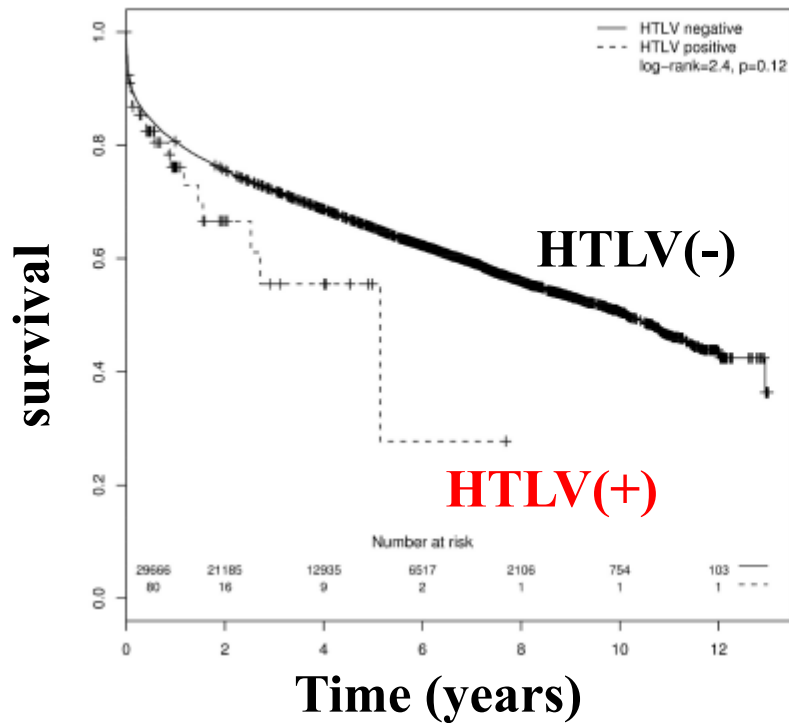
- ✓ R+が臓器移植後にHTLV-1関連疾患を高率に発症するというデータはない
- ✓ ただし、観察期間が十分とはいえないか

Increasing Utilization of Human T-Cell Lymphotropic Virus (+) Donors in Liver Transplantation: Is it Safe?

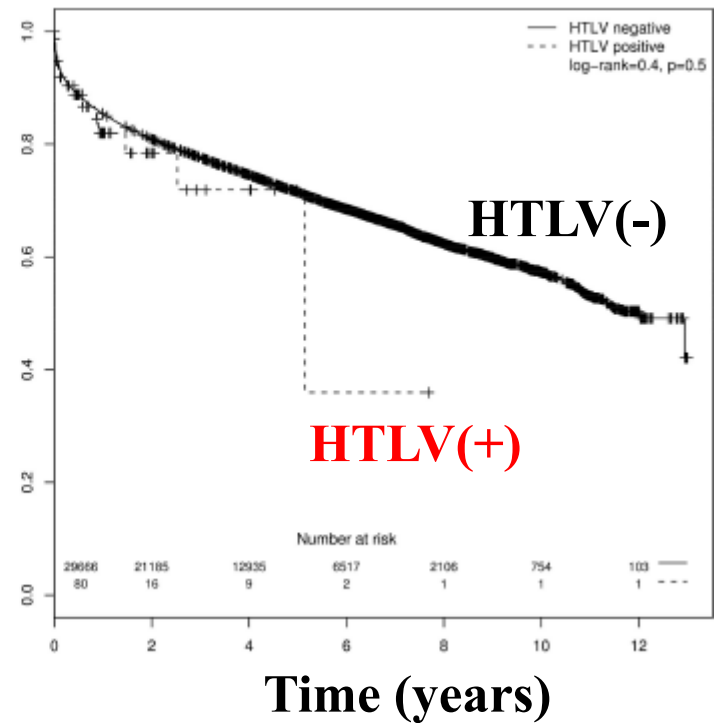
Michael R. Marvin,^{1,3} Guy N. Brock,² Kwadwo Kwarteng,² Ravi Nagubandi,¹ Kadiyala V. Ravindra,¹
Mary Eng,¹ and Joseph F. Buell¹ (Transplantation 2009;87: 1180–1190)

HTLV(+) ドナーのHTLV(+/-)で予後に差はない

Graft survival



Patients survival



Increasing Utilization of Human T-Cell Lymphotropic Virus (+) Donors in Liver Transplantation: Is it Safe?

Michael R. Marvin,^{1,3} Guy N. Brock,² Kwadwo Kwarteng,² Ravi Nagubandi,¹ Kadiyala V. Ravindra,¹
Mary Eng,¹ and Joseph F. Buell¹ (Transplantation 2009;87: 1180–1190)

問題点

1) HTLV-1(+) 確実例ではない

確認検査未施行なので偽陽性が含まれる
HTLV-1, 2を区別できていない

2) 観察期間が短い

1.21 ± 1.49 年 (中央値 0.62 年)

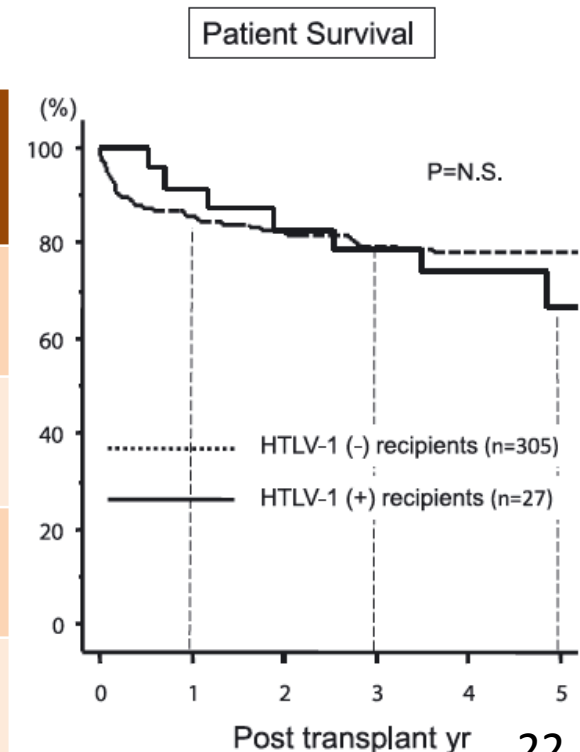
 Dataの信憑性は?

Impact of Human T Cell Leukemia Virus Type 1 in Living Donor Liver Transplantation

Yoshizumi T., et al. Am J Transplant 2012; 12: 1479–1485

- D+/R+ 7例、 D-/R+ 19例、平均観察期間約4年
- 移植前からHTLV-1陽性のレシピエント26名中4名に ATLを発症したが全体としてR+の生存率はR-と差はなかった
- 観察期間は十分といえるか？

抗HTLV-1抗体 D/R	発症時年齢 /性	移植から発症までの 期間
+/+	39/女	6か月
+/+	45/男	2 年
-/+	67/男	9か月
-/+	48/男	4年

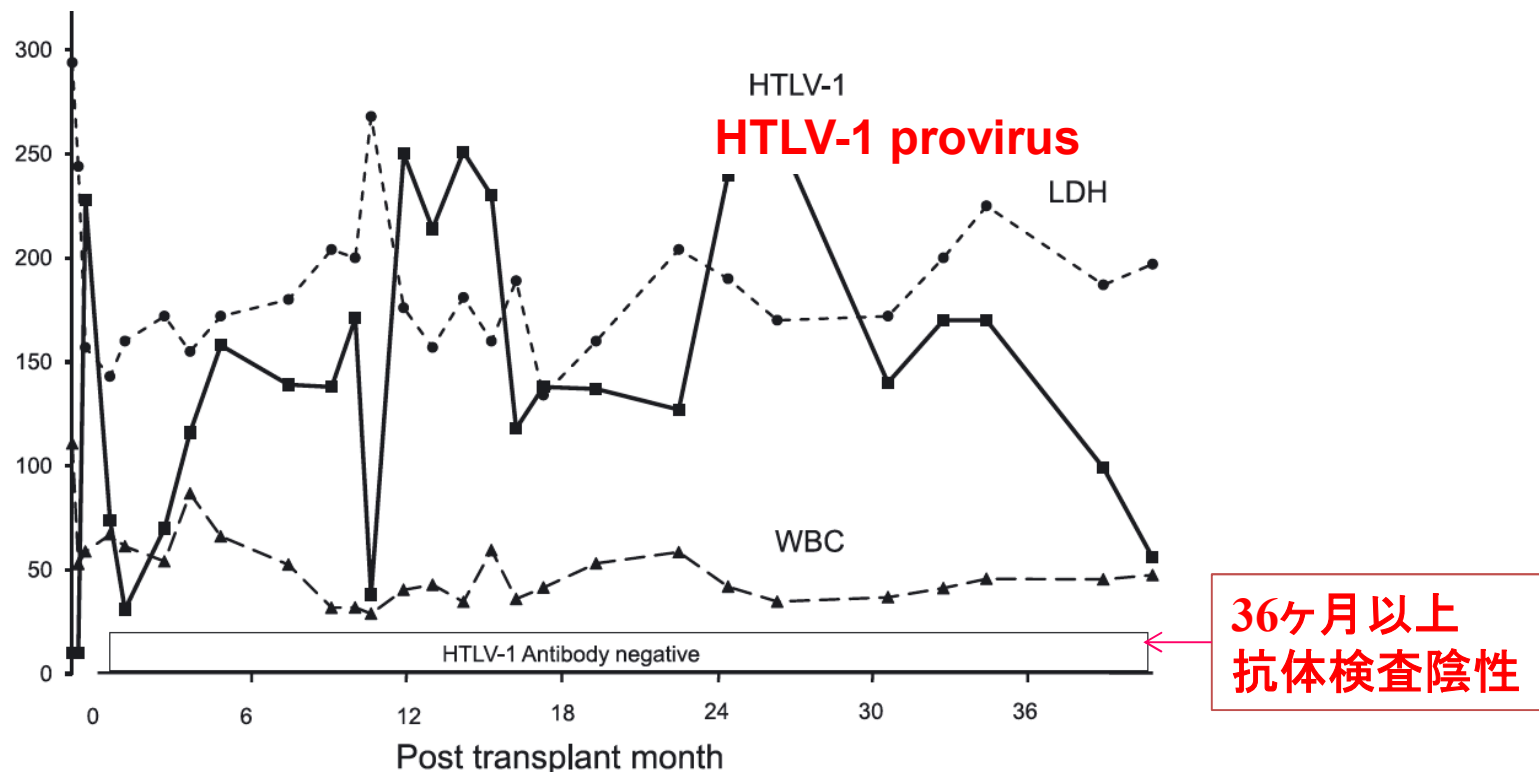


本日の内容

- HTLV-1陽性ドナー（D+）から陰性レシピエント（R-）への生体腎移植について
- 陽性レシピエント（R+）への臓器移植について
- **臓器移植後の感染の判定におけるPCR検査の重要性**
- 今後の課題

レシピエントのHTLV-1感染チェックには PCR検査が必要

- 臓器移植レシピエントはHTLV-1に感染しても、長期に抗体検査陰性の場合がある
- 確実に感染を除外するには**PCR**が必要である



レシピエントのHTLV-1感染チェックには PCR検査が必要

Days After Transplant	CMIA	EIA	Blot	PCR (Copies/10 ² Cells)
Recipient 1 ATL発症症例				
3 ^a	Positive	Positive	Ambiguous ^b	ND
108 ^a	Negative	ND	ND	ND
613 ^c	ND	ND	ND	Positive (10.0)
626 ^a	Negative	Negative	Ambiguous ^d	ND
1832 ^a	Positive	Positive	Positive	ND
1858 ^c	ND	ND	ND	Positive (8.4)
Recipient 2				
224	Positive	Positive	Negative	Positive (2.5)
2111	Positive	Positive	Negative	Positive (44.0)
Recipient 3				
1925	Positive	Positive	Positive	Positive ^e

Abbreviations: CMIA, chemiluminescent microparticle immunoassay; EIA, enzyme immunoassay; ND, not determined; PCR, polymerase chain reaction.

^a Only serum available.

^b Detection only of donor-acquired p19 and GD21 antibodies (see Figure 1).

^c Only EDTA blood available.

^d Detection only of p24 antibodies (see Figure 1).

^e Quantitative data not available.

本日の内容

- HTLV-1陽性ドナー（D+）から陰性レシピエント（R-）への生体腎移植について
- 陽性レシピエント（R+）への臓器移植について
- 臓器移植後の感染の判定におけるPCR検査の重要性
- **まとめと今後の課題**

まとめと今後の課題

- ✓ D+/R-の生体腎移植は、HAMのリスクが高い

→移植のメリットも踏まえた正確な調査の実施と論文化に基づく、学会からの指針作成が急務

- ✓ R+の臓器移植に伴うリスクは十分な観察期間の研究が存在しないため、現在のところ不明

→長期的な追跡調査が必要

- ✓ 移植後のHTLV-1感染の診断にはPCR検査が有用

→PCR検査の保険承認まで、研究による支援が必要

感染者の多い日本からの、質の高い研究の報告が世界的に求められている