

シンポジウム3

今日の移植医療

シンポジウム3

血液型不適合肝移植の現状

江川裕人(東京女子医科大学消化器外科)

血液型不適合臓器移植における抗体関連拒絶の本態は、血管内皮上に発現した血液型抗原に対して抗体と補体が反応して惹起される内皮炎による血流障害である(図1)。肝臓においては広範囲に虚血が生じて肝壊死に陥り急速(1～2週間)に肝不全に至る型と小動脈に局限した血流障害に起因する硬化性胆管炎を経て緩徐に肝不全に陥る型に大別される。これを予防するためには、1) 抗体を除去する、2) 抗体産生を阻止する、3) 抗原抗体反応を阻止するの3つの方法が考えられる。

2000年までは、血液型抗体を含まないAB型凍結血漿を用いた血漿交換で抗体を除去し、カルシ

ニューリン阻害薬、ステロイド、代謝拮抗薬、抗Tリンパ球抗体を大量に投与した。結果は、ほぼ半数の患者が感染症で死亡し、残りの半分の患者が抗体関連拒絶で死亡しその生存率はほぼ20%であった。その後、慶応大学から、抗原抗体反応を阻止する方法として、門脈に留置したカテーテルからステロイドとFOYとPgE1を術後2週間持続投与する方法が報告された¹⁾(図2)。京都大学は肝動脈から投与する方法を開発した(図2)。この方法で生存率は60%に改善した。2003年からCD20モノクローナル抗体(リツキサン)がB細胞を標的にした脱感作療法として使用され始め成績が劇的

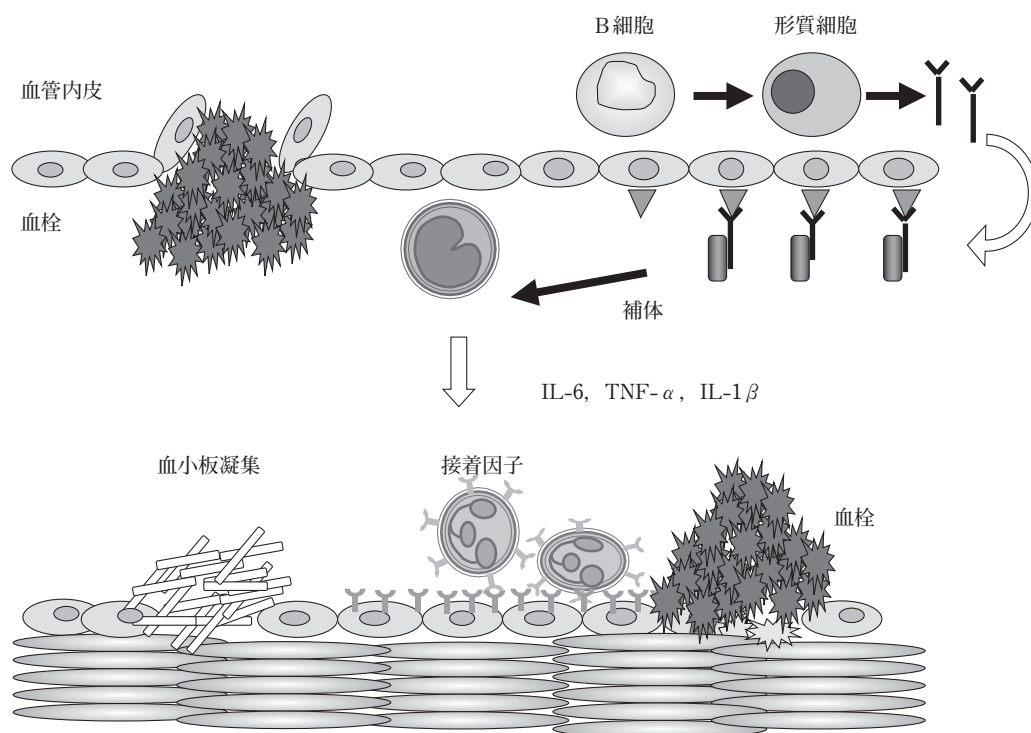


図1 血液型不適合関連拒絶の病理

に向上した。2006年には ほぼ全例でリツキサンが使用されている。さらにB細胞の分化を抑制する目的でカルシニューリン阻害薬とセルセプトを組み合わせる (図3)。現在の標準的脱感作療法は2

週間前に375mg/m²のリツキサンを投与し1週間前からタクロリムスとセルセプトを投与する。持続注入療法と脾臓摘出は省略する施設が増えている (図4)。肝移植研究会の年次報告によると

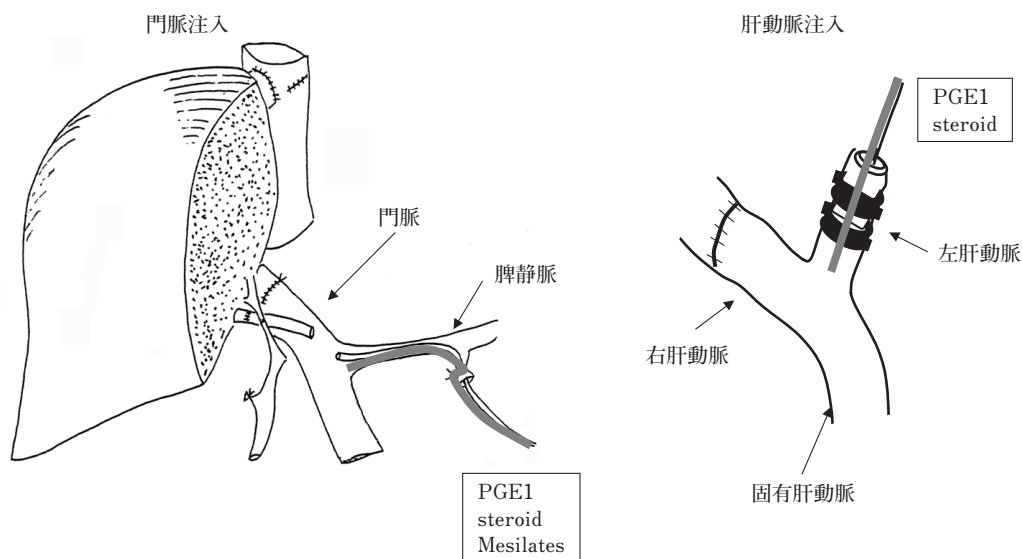


図2 持続注入療法

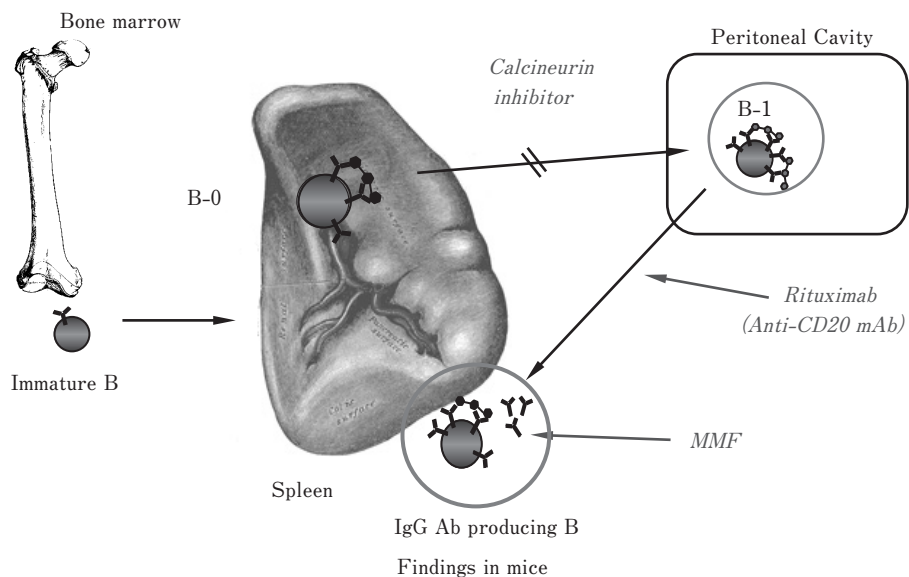


図3 B細胞分化と脱感作療法

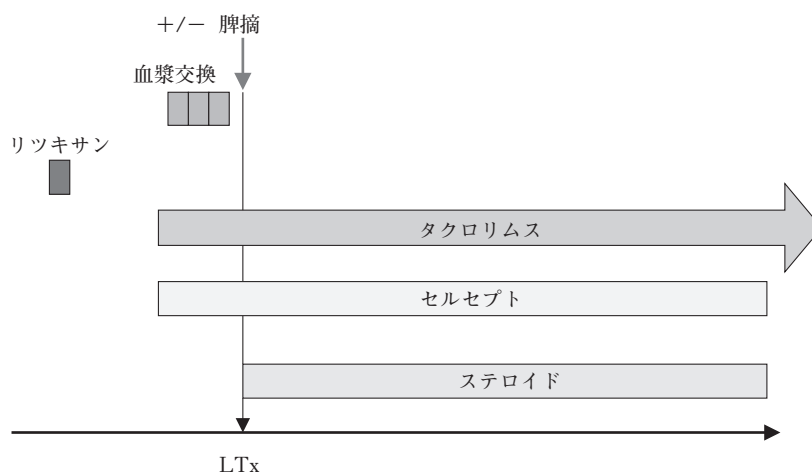


図4 血液型不適合移植脱感作療法

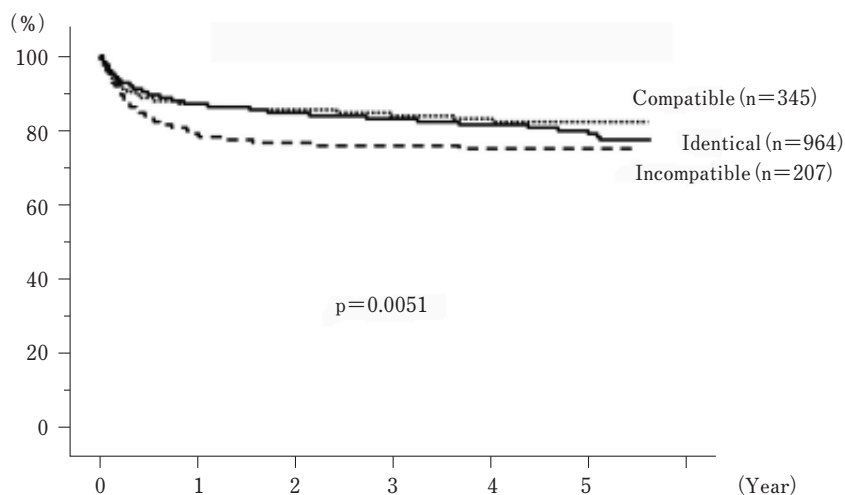


図5 血液型組み合わせによる生存率の比較

2007年以降成人不適合移植成績は血液型一致や適合に比較して劣るものの1年生存率が80%である²⁾ (図5)。

2012年日本血液型不適合研究会が行った全国集計結果報告では、2011年末までに日本の35施設で血液型不適合肝移植633例が実施された。リツキサンは258例で使用され、リツキサンに関連すると考えられる有害事象は、腎機能障害、敗血症、好中球減少、肺水腫、infusion reaction各1例であ

った。抗体関連拒絶の頻度は非持続注入・非リツキサン群:持続注入群:リツキサン群の順に、28%:22%:6% ($p < 0.0001$)、細菌感染症の頻度は29%:38%:32% (n.s.)、真菌感染症の頻度は、25%:18%:4% ($p < 0.0001$)、ウイルス感染症は50%:53%:46% (ns)、5年生存率は33%:51%:71% ($p < 0.0001$)であった。リツキサンの一回投与量、投与回数の影響は使用総量が多いほど抗体関連拒絶を抑制する傾向を認めた。一方、真菌感染症と

ウイルス感染症は有為に増加した³⁾。生存率には差を認めなかった。以上の結果から、375mg/m²術前一回投与が安全性と効果のバランスから好ましいと考えている。投与時期に関しては、副作用に対応する時間を確保する意味からも2週間前が妥

当と考えている。

血液型不適合肝移植は日本が世界をリードしてきた分野である。リツキサンにより適合移植とほぼ遜色がない成績となった。一日も早いリツキサンの保険収載が待たれる。

文 献

- 1) Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G, Hoshino K, Kawachi S, Kadomura T, *et al.* Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 1959-61.
- 2) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植

2012 ; 47 : 416-428.

- 3) Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe M, Mori A, Ikegami T, *et al.* Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: A Japanese multicenter study *Am J Transplant.* 2014; 14: 102-114.