

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本移植学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 8 要望中)</p>	
<p>要望する 医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>リツキシマブ (遺伝子組換え)</p>
	<p>販売名</p>	<p>リツキサン注 10mg/mL</p>
	<p>会社名</p>	<p>全薬工業株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>ABO 血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> を肝移植前及び当日に合計 1 回から 3 回投与する</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) ABO 血液型不適合肝移植は幼児、小児、成人</p>

	<p>に対して行われ、その抗体関連型拒絶反応の抑制にリツキシマブが使用される。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</li> <li><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> <li><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> </ul> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>肝臓は多様な機能を有する臓器であり、末期肝不全になった場合の治療法は、肝移植のみである。</p> <p>肝移植が適応となる場合の原疾患としては、劇症肝炎、先天性肝・胆道疾患、先天性代謝異常症、Budd-Chiari 症候群、原発性胆汁性肝硬変症、原発性硬化性胆管炎、肝硬変 (肝炎ウイルス性、二次性胆汁性、アルコール性、その他)、肝細胞癌 (遠隔転移と肝血管内浸潤を認めないもので、径 5cm 1 個又は径 3cm 3 個以内のもの)、肝移植以外には治療法のない全ての疾患があり、進行性の肝疾患のため末期状態にあり従来の治療方法では余命 1 年以内と推定される患者、又は先天性肝・胆道疾患、先天性代謝異常症等の場合に対して、肝移植が実施される (文献番号 1)。</p> <p>日本においては、脳死又は心停止ドナーからの臓器提供数が、海外と比較して極端に少なく、提供臓器の絶対的不足を補うために生体臓器移植が行われている (文献番号 1)。日本臓器移植ネットワークに肝臓移植を希望している登録者は 366 人 (2011 年 8 月 1 日現在)、1997 年 10 月からの累計登録者数は 1351 人であり、死体肝移植済みが 130 人、死亡が 491 人、生体肝移植済みが 214 人である (文献番号 2)。よって、日本における末期肝不全に対する生体肝移植は、患者の命を救うため重要な手段である。</p> <p>また、脳死肝移植を受けた 84 例の移植までの待機期間は平均 699 日であり、年齢別では、18 歳未満 566 日、18 歳以上が 723 日と報告されている。疾患別では、劇症肝炎が 21 日と一番短く、胆汁うっ滞性肝硬変が 689 日、肝細胞性肝硬変が 1075 日、先天性代謝異常 573 日だった。昨年に比較して全体の待機時間が 100 日長くなっている。劇症肝炎など転帰が短い疾患の場合、長期の待機に耐えることができず、多数の待機患者が短期で死亡している (文献番号 1)。</p> <p>以上より、上記ア及びイに該当すると考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</li> <li><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</li> </ul>

	<p>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>生体肝移植は、脳死又は心停止ドナーからの臓器提供数が海外と比較して極端に少ない日本を中心に発展してきた。</p> <p>生体肝移植においては、レシピエントの血縁者又は配偶者がドナーとなる場合が多く、ABO 血液型が異なるレシピエントとドナーの組合せで移植が行われることが多い (ABO 血液型不適合肝移植)。</p> <p>ABO 血液型不適合肝移植の場合、ドナーの移植臓器中の ABO 血液型抗原とレシピエントの血液中に存在する抗ドナー血液型抗体が反応して抗体関連型拒絶反応が発現し、移植した肝臓の機能不全及び廃絶につながる。</p> <p>日本の移植医療では、生体肝移植が唯一選択可能な治療法であったことから、医療機関や専門医の努力により、ABO 血液型不適合肝移植における拒絶反応を抑制する方法が世界に先駆けて開発され、多くの ABO 血液型不適合生体肝移植が成功している。</p> <p>また、2004 年以降、リツキシマブが広く使用されるようになり、日本 ABO 血液型不適合移植研究会が 2008 年に実施した調査結果では、移植前のリツキシマブ予防投与により、リツキシマブ予防投与を行わない場合と比較して、抗体関連型拒絶反応の発現率が有意に少ないことが確認されている (P=0.0002) (文献番号 3)。</p> <p>現在では、移植前のリツキシマブ予防投与は、ABO 血液型不適合生体肝移植の標準的手法であると認識されつつあり、ほとんど全ての ABO 血液型不適合生体肝移植実施医療機関で採用されている。</p> <p>以上より、上記アに該当すると考える。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	RITUXAN <sup>®</sup> (Genentech, Inc.)
		効能・効果	<u>承認なし。</u>
		用法・用量	<u>承認なし。</u>
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	MabThera 100 mg/500mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
		効能・効果	<u>承認なし。</u>
		用法・用量	<u>承認なし。</u>
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	MabThera 100 mg/500 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
		効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様
		用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	MabThera 100 mg/500 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
		効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様
		用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	RITUXAN <sup>®</sup> (Hoffmann-La Roche Ltd.)
		効能・効果	<u>承認なし。</u>
		用法・用量	<u>承認なし。</u>
		備考	
	豪州	販売名 (企業名)	MABTHERA <sup>®</sup> (Roche Products Pty Limited)
		効能・効果	<u>承認なし。</u>
		用法・用量	<u>承認なし。</u>
		備考	

欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	ガイドライ ン名	不明
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	不明
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	不明
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ	

		る記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	

		る記載箇所)	
		ガイドライン	
		の根拠論文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

2011年9月6日に、PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)において、“rituximab”及び“transplant”、と“liver”又は“hepatic”をキーワードとして検索を行った。その結果、155報の文献が得られた。その中より、ABO血液型不適合生体肝移植の液性拒絶反応抑制（抗体関連型拒絶反応抑制）を目的としたリツキシマブの使用であると考えられる文献（Case Report 及び後方視的検討）16報と総説3報を選択した。

また、肝移植が実施可能な医療機関は日本国内でも限定的であることから（文献番号3,4）、各医療機関から発信される臨床使用経験や後方視的な臨床研究報告は重要であると考え、上記 MedLine で検索した文献に加え、日本 ABO 血液型不適合移植研究会より毎年発行されている「ABO 血液型不適合移植の新戦略（高橋公太・田中紘一編、日本医学館）」の5報を含めた。

<海外における臨床試験等>

#### 1) ABO 血液型不適合生体肝移植 臨床使用成績（文献番号5）

米国の Case report (1例)

原因不明の劇症肝不全を発現した15歳男子(62kg)において、頭蓋内圧上昇と除脳姿勢を呈したが、移植用肝臓の入手が困難であったことから、ABO血液型不適合移植を実施した(血液型A型→血液型O型)。移植直前及び移植後1日目、3日目、4日目、6日目、8日目、10日目にAB型ドナー血漿による血漿交換を行った。再灌流後に脾摘を行い、その後、リツキシマブ(375mg/m<sup>2</sup>)を投与した。バシリキシマブ(20mg)は、再灌流後及び移植後4日目に投与し、免疫抑制剤として、タクロリムス、ミコフェノール酸、ステロイドを用いた。ガンシクロビル(静注)及びサイトメガロウイルス特異的免疫グロブリンを移植後3ヵ月間投与した。初期抗A同種凝血素の濃度は、1:32であり、最高濃度は2日目の1:128であったが、その後は移植後10日まで1:64未満であった。拒絶反応が移植後22日に発現したが、ステロイドによる治療で回復した。また、移植後5週目に重篤な貧血と血小板減少を発現した。骨髓生検により、細胞数の低下が認められ、網状赤血球数は0.8~1.5%であった。血清学的にパルボウイルスB19は陰性であった。当該症例は、移植後11ヵ月間赤血球輸血を必要とし、17ヵ月間血小板輸血を行った。上記以外の合併症は発現していない。移植後30ヵ月時点において、肝機能検査値、白血球数及びヘモグロビン値は正常であった。

血小板数は 70,000/mm<sup>3</sup> 前後で推移している。

2) ABO 血液型不適合生体肝移植 臨床使用成績 (文献番号 6)  
ノルウェーの Case report (1 例)

健康であった 33 歳男性が、12 週間の内に原因不明の進行性肝不全の症状及び徴候を発現した。入院時、昏睡状態で強い黄疸を認め、人工呼吸器を装着した。血液学的検査では、アラニンアミノトランスフェラーゼが 1,053U/L、アルカリホスファターゼが 109U/L、ビリルビンが 666 $\mu$ mol/L、国際標準比が 3.4、アルブミンが 26 g/L、クレアチニンが 46 $\mu$ mol/L であった。本症例の血液型は A 型であり、緊急に肝移植を必要とする患者のリストに加えられ、24 時間以内に AB 型の移植用の肝臓が入手可能となったことから、患者の重篤な状態を考慮し移植実施を決定した。抗体価は低かったが(IgM/IgG 1:4/1:8)、既存抗体を低下させるため、移植前に血漿交換を 3 回実施した。また、リツキシマブ(700mg)を 1 回投与した。免疫抑制剤として、メチルプレドニゾロン、タクロリムス(10~15 $\mu$ g/L トラフ値)、及びミコフェノール酸モフェチル(2g/day)を投与した。免疫グロブリン(37.5g)を術中に投与した。抗 B 型抗体価について、移植後 4 日間は低値であった(<1:2)。血漿交換は、移植後 2 日目に行い、抗 B 型 IgM/IgG 抗体価がそれぞれ 1:8、1:16 に上昇した 5 日目以降連日実施した。この治療にも関わらず、移植後 9 日目に抗 B 型 IgM/IgG 抗体価がそれぞれ 1:64、1:128 に上昇したため、抗原特異的吸着法(Glycosorb ABO, Glycorex Transplantation)による治療を開始した。Glycosorb ABO による治療は、IgG 抗体価が 1:16 を超えた場合に繰り返し実施することとしていたため、抗原特異的吸着法は 15 日目を除き、9 日目から 17 日目まで連日実施した。抗原特異的吸着法を 8 回繰り返した後、IgM 及び IgG 抗体価は 1:8 及び 1:16 以下を維持した。移植後の経過として、移植後 1 ヶ月目に急性の腹痛を発現するまで、特段の事象も認めなかった。再手術を行ったところ、胆汁性腹膜炎と肝動脈の狭窄を伴う肝外胆管の広範囲にわたる壊死を認めた。胆管ドレナージは胆管空腸吻合術にて回復した。肝動脈は、動脈形成術により再建した。動脈の再狭窄は、2 ヶ月後にステントを留置することで回復した。移植後 4 ヶ月目に軽度拒絶反応(Rai スコア 4)を認めたことからメチルプレドニゾロンで治療を行った。移植後 6 ヶ月目に胆管空腸吻合部狭窄を認めたが、患者の状態は良好で、移植肝は正常に機能していた。

3) ABO 血液型不適合生体肝移植 臨床使用成績 (文献番号 7)  
スウェーデンの Case report (12 例)

1996 年から 2005 年において、血液型が O 型の成人 12 例(男性 7 例、女性 5 例)に対して、ABO 血液型不適合の献肝 (A2 型提供者 10 例、非分泌型 B 型提供者 2 例)移植を行った。各症例の病態は、急速な肝機能不全及び肝がんであり、ABO 血液型が一致又は適合する臓器は入手できなかった。症例の平均年齢は 54 $\pm$ 8 歳であった。術前の CDC 交差試験は陰性であった。初期免疫抑制は、抗胸腺細胞グロブリン(n=3)、インターロイキン 2 受容体拮抗薬(n=3)、抗 CD20 抗体(リツキシマブ、375mg/m<sup>2</sup>、

n=1)を導入療法として、続いてタクロリムス(初期トラフ値 10~15ng/mL)とプレドニゾロン(11例)及びミコフェノール酸モフェチル(6例)を組み合わせるプロトコールを使用した。拒絶反応に対する治療は、メチルプレドニゾロン(初日 1g 静注、以降 2~3日間にプレドニゾロン 100mg を 1日 2回経口投与)の投与、タクロリムス増量、また肝機能酵素の値が上昇し、その後門脈血栓症だと判明した 1例についてはリツキシマブ(375mg/m<sup>2</sup>)を投与した。移植後、3例(本文中は 4例)について血漿交換を行った。移植前の血漿交換、免疫吸着、脾摘は、いずれの症例においても実施していない。生存率及び生着率は、追跡期間中央値 6.5 カ月(10日~109カ月)時点において、それぞれ 10/12(83%)、8/12(67%)であった。2例(非分泌型 B型の 2例、症例 6及び症例 7)については、移植前の健康状態が不良に起因すると考えられる多臓器不全により、移植後 6カ月目及び 2カ月目に死亡した。A2型臓器提供者から臓器提供が行われた症例の生存率及び生着率は、それぞれ 10/10(100%)と 8/10(80%)であった。結果的に 4症例の移植肝が廃絶し、そのうちの 3例については再移植を行った。移植肝廃絶の原因は、細菌性動脈炎 (n=1)、移植肝機能を維持した状態での死亡 (n=1)及び門脈血栓症(n=2)及びであった。門脈血栓症を発現した 1例については、抗 A抗体価の上昇が同時に起こったことから、血栓発現の原因が ABO血液型の不適合にあることを排除できなかった。全 12例において、超急性拒絶反応は確認されず、移植後 1週間以内の拒絶反応は認められなかった。急性拒絶反応は 5例に 7回発現した。症例 1及び症例 2については、急性拒絶反応が 2回発現した。全ての拒絶反応はステロイドを含む治療が奏効し、症例 1の 1回目の拒絶反応ではタクロリムスの増量で回復した。血管関連合併症が 3例(3/12、25%、症例 4、症例 6及び症例 9)に発現した。症例 4は、移植後 1カ月目に出血を認め、細菌性(腸球菌)血管炎に起因する肝動脈での偽性動脈瘤を発現した。肝動脈を結紮し、ABO血液型不適合移植の 1.5カ月後に ABO血液型適合臓器による再移植を行い成功した。他の 2例については、門脈血栓症が移植後 4カ月目(症例 6)及び 10日目(症例 9)に発現した。2例とも ABO血液型適合再移植を実施した。症例 6は、2カ月後に多臓器不全により死亡した。症例 9の再移植は成功した。肝動脈血栓症はいずれの症例においても確認されなかった。胆管に関わる合併症が 3例(3/12、25%、症例 2、症例 4及び症例 6)に発現した。症例 2は、胆管炎を移植後 1カ月目に発現し、抗生物質で治療した。3カ月目に胆管狭窄と診断され、3年後にも狭窄が認められている。移植 2年半後に肝臓膿瘍と診断され、経皮的ドレナージ及び抗生物質で治療された。症例 4については、胆汁の漏出を認め、肝動脈の偽性動脈瘤の結紮後に 2回手術を行った。総胆管で壊死の傾向が認められた。この合併症が、再移植を実施するに至った原因であった。症例 6では、初回移植肝で胆汁の漏出が確認された。これは、ルー-Y吻合部の腸管壊死に起因するものであり、移植後 1週目に胆管の再吻合を行った。移植前の A1赤血球に対する抗 A抗体価は 1~128(NaCl法)及び 4~1,024(間接的抗グロブリン法、IAT)であり、移植後の最高抗体価は 16~2,048(NaCl法)及び 256~32,000(IAT)であった。また、移植前に臓器提供者と臓器受給者間の交差反応試験を行ったところ、いずれの症例についても陰性であった。

#### 4) ABO 血液型不適合生体肝移植 臨床使用成績 (文献番号 8) 韓国の Case report (3 例)

成人 ABO 血液型不適合生体肝移植(LDLT)において、リツキシマブの予防投与、肝内動脈注入(HAI)、術前の同種凝血素の除去を用いたプロトコールの効果について評価した。2005 年 3 月から 2007 年 9 月までの間に、94 例の成人 LDLT を実施し、その内の 3 例が ABO 血液型不適合移植であった。ABO 血液型不適合移植の 3 例全てに対して、移植の 15 日前及び 8 日前にリツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup>を投与し、脾摘は行わなかった。既存の抗ドナー血液型免疫グロブリン(Ig)G 及び IgM 抗体価を 1:16 以下に低下させるため、AB 血液型新鮮凍結血漿を用いた血漿交換 (PE) を、LDLT の 4 日前から 1 日 1 回実施した。PE の容量は、初期血清抗 A/B 抗体価により決定し、先行して実施した PE により変更した。但し、1 回に 2 倍容量の PE は実施しなかった。LDLT 後の PE については、抗ドナー血液型 IgG 又は IgM が 1:128 を超える場合を除き、実施しなかった。HAI 治療は、移植肝と肝動脈が吻合された直後に開始し、移植者の肝動脈分岐に 20 ゲージのカテーテルを挿管した。カテーテルは、術後 21 日間維持し、開腹して抜去した。HAI 治療では、プロスタグランジン E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>; 0.01µg/kg/min、3 週間)、メチルプレドニゾン(125mg/day を 7 日間投与し、その後 1mg/kg/day を 14 日間投与)、メシル酸ガベキサート(1mg/kg/day、3 週間)を投与した。ABO 血液型不適合 LDLT における免疫抑制プロトコールは、ABO 血液型一致又は ABO 血液型適合肝移植の場合と同様である。バシリキシマブ 20mg を移植日及び移植後 4 日目に静注した。タクロリムス(静注)は、術後 0.03mg/kg/day の用量で開始し、術後 1 週間以内に経口剤へと変更した。目的とするトラフ値は、最初の 1 週間が 15~20ng/mL、術後 8 日~21 日は 10~15ng/mL で維持した。メチルプレドニゾン(1,000mg)を無肝状態時に静注し、術後 1 日目に 200mg/day を静注した。術後 7 日目に 40mg/day となるよう徐々に減量し、その後経口プレドニゾン 0.5mg/kg/day に変更し、術後 3 ヶ月後に終了するよう徐々に減量した。ミコフェノール酸モフェチル(500~1,000mg を 12 時間毎に経口)を追加した。IV 免疫グロブリン(IVIG; 0.4g/kg) は、T 細胞性及び B 細胞性免疫の調節と敗血症の予防のため、術後 14 日間投与した。

全ての症例において、リツキシマブの予防的投与により、術後抗ドナー血液型抗体価及び B 細胞数は効果的に低下した。HAI は AMR の抑制及び軽度 AMR 治療に有効であった。症例 1 は、術後 3 日目に移植肝(門)からの腹腔内出血を認めたが、開腹により処置し、その後の移植肝の機能は良好であった。術後 28 日目に、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が腹部ドレナージから培養されたが、バンコマイシンにより治療された。術後 45 日目に退院し、術後 9 ヶ月間、肝機能は正常に保たれており、抗 A 型抗体価は 1:128、B 細胞は 5%であった。症例 2 は、全身状態が、開腹による HAI カテーテル抜去を行った術後 21 日目まで良好であったが、術後 22 日目から 26 日目に総ビリルビン値(T-bil)が徐々に上昇した。術後 24 日目に腹部コンピュータ断層撮影(CT)及びドップラー式超音波検査を実施したが、異常所見は確認できず血流は良好であり、トランスアミナーゼ値及び抗体価の上昇も認めなかった。術後 27 日に

穿刺生検を行い、X線透視下でHAI用のカテーテルを大腿部動脈より再挿管した。T-bil値は、HAI再開後の術後29日目に低下したが、頻りにカテーテル先端が肝動脈から外れ、外れる度にT-bil値が上昇した。再度HAIカテーテルを挿管したが、術後33日目にHAIの効果が認められなくなった。術後20日目に、MRSA及びエンテロコッカス・フェシウムが血液及び腹部ドレナージより培養され、抗生物質で治療を行ったが、術後35日目に緑膿菌肺炎を発現した。術後43日目に再度穿刺生検を実施したところ、重篤な液性拒絶反応を認め、術後45日目に患者は死亡した。症例3は、移植後の経過が良好であり、血清トランスアミナーゼ値は、術後5日目に正常範囲へ回復し、T-bil値も徐々に低下した。術後5日目に、T-bil値上昇を伴う軽度腹腔内出血を認め、翌日開腹したところ、HAIカテーテルが肝動脈より脱落したことによる出血を確認し、カテーテルの再挿管を行った。術後26日目までは、患者の全身状態が良好で、ABO血液型不適合移植が成功したと考えていた。術後27日目に、全身性炎症反応症候群(SIRS)の徴候である、発熱、腹部不快感、重篤な白血球減少を認めた。集中治療室に入院したが翌日死亡した。細菌培養の結果、血液と尿から緑膿菌を認めた。

5) ABO血液型不適合生体肝移植 臨床使用成績 (文献番号9)  
韓国のCase report (3例)

1人のレシピエントに対して2人のドナーからの2つの移植片を用いた生体肝移植の結果について報告している。

移植2週前に、抗CD20抗体(リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup>)を1回投与し、AB型新鮮凍結血漿を用いた血漿交換を行った。血漿交換の頻度と時期は血球凝集素力価に依存し、移植前の抗体価を1:8以下に低下させた。メチルプレドニゾロン(10mg/kg)を再灌流直前に静脈注射、肝動脈カテーテル法により継続投与し、メチルプレドニゾロン(0.5mg/kg/日)の経口投与を行い、移植後3ヵ月かけて減量した。シクロホスファミド(2mg/kg/日)は1週間静脈注射し、その後ミコフェノール酸モフェチル(500mg×2回/日)に変更した。維持期の免疫抑制療法として、再灌流6時間後にタクロリムスの投与を開始し、移植1ヵ月間の目標血中濃度を12-15ng/mLとし、その後8-10ng/mLに減量した。

ドナーの肝臓切除術とレシピエントの肝臓切除術は通常の方法で行った。移植術は過去に報告した内容に従った。脾臓は温存した。経皮的な大腿部ルートによる肝動脈注入を用いた持続注入療法を行った。大腿動脈を介して、X線透視装置ガイダンス下で、先端に近接する1つ又は2つの側孔とともに、5Fカテーテル先端を胃十二指腸動脈又は右胃大網動脈に、総肝動脈内に側孔が位置するよう挿管した。注入ポートをカテーテルに接続し、鼠径部に埋め込んだ。メチルプレドニゾロン(第1週目は125mg/日、その後の2週間は50mg/日)、プロスタグランジンE<sub>1</sub>(0.01µg/kg/分を3週間)を、肝動脈カテーテルを通じて投与した。カテーテル及びポートは移植3週後に、X線透視装置ガイダンス下で抜去した。

抗体関連型拒絶反応、血球凝集素力価及びCD20陽性リンパ球割合は、移植前に

測定した。移植後 1 週間は、血球凝集素力価及び CD20 陽性リンパ球割合を確認し、入院中は週 2 回、退院後は外来時に検査を行った。血球凝集素力価が 1:32 を超えた場合、免疫抑制性剤を増量し、血漿交換を行った。リツキシマブの追加投与は行わなかった。

今回の 3 例について、肝臓のプロトコール生検は行わなかった。3 相ダイナミック CT による追跡は、移植後 1 ヶ月間は毎週 1 回実施し、2 ヶ月から 3 ヶ月までは月 1 回、その後は年 2 回実施した。ABO 血液型不適合(ABOi)及び ABO 血液型適合(ABOc)移植片の新生割合を比較した。

3 例は全て男性で、平均年齢は 47.7 歳 (範囲 40-52 歳)、平均 Model for End-Stage Liver Disease score は  $12.3 \pm 3.1$  (範囲 9-15) であった。2 例が B 型肝炎ウイルス関連の肝硬変と肝臓癌を併発し、1 例はアルコール性肝硬変であった。

6 人のドナーについて、5 人が生体ドナーであり、1 人が死体ドナーであった。2 人の生体ドナーの 2 人と死体ドナーの 1 人が男性であった。ドナーの平均年齢は  $31.3 \pm 15.3$  歳 (範囲 15-53) であった。

1 例目について、1 人目のドナーは患者の妻で、ABOi の 37 歳女性であった。CT による容量解析により、右葉が 530mL と左葉が 290mL であった。右葉摘出後の残量は 35.3%であり、右葉摘出時の施設基準内であった。しかし、移植片対レシピエント体重比 (GRWR) 及び移植片容量/標準肝臓容量比 (GV/SLV) は、それぞれ 0.8% と 40%未満であった。当該症例については、他のドナー候補がいなかったことから、患者の妻の ABOi 右葉と死体ドナーからの左葉外側区域の 2 つの移植片を用いた生体肝移植を計画した。リツキシマブ投与の 10 日後、適格な死体ドナー (15 歳男性で血液型は O 型) が現れ、左葉外側区域 (移植片重量 470g) を得て、残りの移植片 (1,450g) は 56 歳女性レシピエント (体重 52kg) に移植された。

2 例目について、1 人目のドナーは患者の娘で、ABOc の 22 歳女性であった。右葉の推定容量は 455mL であり、移植片対レシピエント体重比 (GRWR) は 0.84% であった。右葉摘出後の残量は、右葉摘出時の施設基準内であった。しかし、摘出した右葉の 15 分間のインドシアニン保持率 (ICG R<sub>15</sub>) が極めて高かったことから、当該移植片での移植を断念した。2 人目のドナーは患者の息子であり、ABOi の 25 歳男性であり、左葉が非常に小さかった。よって、ABOc ドナーからの ICG R<sub>15</sub> 高値の左葉外側区域及び ABOi ドナーからの左葉を用いて移植を行った。2 つの移植片の推定移植片対レシピエント体重比 (GRWR) は 0.8%を超えていた。

3 例目については、ABOc と ABOi ドナーからの左葉がレシピエントに対して十分な容量を確保するため、また右葉摘出後のドナーの安全性を確保するためには小さすぎた。よって、2 つの左葉による生体肝移植を実施した。

平均追跡期間が  $9.5 \pm 1.4$  ヶ月 (範囲 8.0-10.7 ヶ月) の時点で、全例が生存していた。

2 例目について、2 つの肝静脈の狭窄が認められ、移植 9 日後に肝静脈へのステント挿入により回復した。さらに、超音波ドップラー法及び 3 相 CT による追跡により、左葉の移植片に進行性の門脈狭窄を認めた。よって、移植 21 日後に、手術により門

脈ステントを挿入した。3例について、移植32日後の胸部X線及びCTスキャンにより、無痛性の真菌性肺炎を認めたが、リポソーム化アンホテリシンBとポリコナゾールによる2週間の治療により、病変は消失した。

抗体関連型拒絶反応又は早期胆管合併症は認められなかった。血漿交換とリツキシマブは、血球凝集素力価を効果的に低下させ、末梢血CD20陽性リンパ球の増殖を抑制した。平均入院期間は、47.3日(47-50日)であった。

ABOiとABOcの移植片について、1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後のCT容量解析結果を比較した。新生率は、以下の式で算出した：新生率(%)=[CT容量分析による移植片容量(mL)-先行CT容量分析による移植片容量(mL)]/先行CT容量分析による移植片容量(mL)×100。ABOiとABOcの移植片の新生率について、統計学的に有意な差はなかった。CTによる最新の追跡結果では、ABOiとABOcの移植片の新生は良好である。

生体ドナーの5例について、死亡や疾患への罹患は認めていない。また、特筆すべき合併症は認めず、通常の生活に戻っている。CTスキャン及び肝機能検査を含む臨床検査による6ヵ月の追跡で、異常は認められていない。

#### <日本における臨床試験等>

##### 1) ABO血液型不適合生体肝移植 臨床使用成績(文献番号10) 三重大大学のCase Report(3例)

三重大学において、2002年3月から2005年12月の間に、成人73例の生体肝移植(LDLT)を実施した。全例が初回移植症例であった。その内の57例がABO血液型一致による移植、11例がABO血液型適合移植、5例がABO血液型不適合移植であった。ABO血液型不適合移植の5例の内、3例については、リツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>週1回投与を3週間(移植前21日、14日、7日前)繰り返すプロトコールを用いて、LDLTを実施した。この3例については、移植前の血漿交換(PE、移植前3日、2日、1日前又は1:64以下になるまで施行、新鮮凍結血漿使用)と術中の脾摘を実施した。移植後は、タクロリムス(2週目まで10~15ng/mL、4週目まで10ng/mL、その後5~10ng/mL、トラフ値)、メチルプレドニゾロン(門脈再灌流開始直前に10mg/kg、移植後1~3日目に1mg/kg/day、移植後4~6日目に0.5mg/kg/dayを静注し、移植後7日目に経口プレドニゾロン(0.5mg/kg/day)に切り替え、投与後1ヵ月目に0.1mg/kg/dayへ減量)を投与した。ミコフェノール酸モフェチル(MMF、1,500mg/day)は移植日から投与した。また、術中に動脈内カテーテルを挿管し、プロスタグランジンE<sub>1</sub>(0.01μg/kg/min、移植後21日間)、メチルプレドニゾロン(移植後1~7日2mg/kg/day、移植後8~14日1mg/kg/day)、ヘパリン(術日~移植後21日5,000U/day)を持続的に動脈内へ投与した。動脈内カテーテルはLDLT後の3週間経過後に開腹にて抜去した。リツキシマブ投与後、CD19陽性B細胞数は急速に1%未満に低下した。2例において、術後抗ABO血液型抗体価が一時的に上昇したものの、その後低下し、低値を保っていた。リツキシマブ投与による直接的な副作用は軽度なアレルギー反応以外には発現しなかった。症例1は、再発性の腹水、腎不全、

HCV 感染による二次的肝硬変を有する 60 歳男性(血液型 O 型)で、移植前の抗 A 型抗体価は 1:2,048 であった。リツキシマブは 375mg/m<sup>2</sup> を移植の 3 週前に投与した。PE は移植前に 3 回実施した。移植後、拒絶反応は認めず、移植後 18 ヶ月目の肝機能は正常であった。症例 2 は、黄疸、発熱、下血を有する 25 歳男性(血液型 B 型)で、生まれつき胆道閉塞症を有し、葛西手術を実施している。術前抗体価は IgM が 1:4、IgG が 1:8 であり、リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> を移植の 3 週前より投与した。PE は術前に 1 回実施した。移植後の肝機能については、一度、急性拒絶反応が認められたが、ステロイドパルス療法で改善している。MRSA 陽性腹腔内膿瘍を合併したが、腹腔ドレインにて改善し、退院となった。移植後 1 年目の肝機能は正常であった。症例 3 は、肝硬変及び肝細胞癌を有する 58 歳男性(血液型 O 型)で、移植前抗体価は IgM が 1:64、IgG が 1:1,024 であり、リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> を移植の 3 週前より投与した。PE は移植前に 3 回実施した。移植後、2 回の急性細胞性拒絶反応を発現したが、ステロイドパルス療法にて改善した。移植後 3 週目にサイトメガロウイルスによる重篤な肺炎と、ニューモシスティス・カリニ感染症を発現し、ガンシクロビル及びスルファメトキサゾール-トリメトプリンにより改善したが、骨髄抑制を合併した。最終的には、腹腔内膿瘍による敗血症により移植後 2 ヶ月目に死亡した。B 細胞数は、いずれの症例においても移植前に 1%未満に低下し、生存が確認されている 2 例については、6 ヶ月後及び 9 ヶ月後に回復を認めている。3 例いずれにも、動脈及び門脈の異常は確認されなかった。また、LDLT 実施 2 週間後に胆道造影検査を行ったが、胆管の異常は確認されなかった。

## 2) ABO 血液型不適合生体肝移植 臨床使用成績 (文献番号 11) 東京医科大学の Case Report (8 例)

東京医科大学において、肝細胞癌(HCC)を有する成人患者 8 名について、ABO 血液型不適合臓器提供者からの LDLT を実施した。移植前に複数回の血漿交換を実施し、抗臓器提供者血液型 A/B 抗体価 (免疫グロブリン(Ig)G 及び/又は IgM)を 1:16 以下に低下させた。各症例とも、移植当日に最終の血漿交換を行い、再灌流後に脾臓を摘出した。5 例(症例 3~6、症例 8)について、抗 CD20 抗体(リツキシマブ、500mg)を、移植の 7 日前に 1 回投与した。移植後の治療プロトコールについて、タクロリムスは、移植日から 7 日後までの血中トラフ濃度を 15ng/mL に、8 日目から 21 日目までは 10~15ng/mL、22 日以降は 5~10ng/mL に設定した。MMF(1,000~1,500mg/day)を移植の 7 日前から投与を開始した。メチルプレドニゾロンは、最初の 3 日間 (移植後 3 日間)は 48mg を投与し、1 ヶ月間で 10mg まで減量した。免疫抑制剤の維持量は、ABO 血液型一致又は ABO 血液型適合移植と同様とした。さらに、症例 6 を除く 7 例については、移植中に動脈内カテーテルを挿管し、門脈内カテーテルよりプロスタグランジン E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>)を持続的に肝内注入した。抗体は血漿交換後速やかに低下した。6 例(症例 4~8)において脾臓を摘出した。リツキシマブは 5 例 (症例 3~6、症例 8)に投与したが、特筆すべき副作用は認められなかった。移植後の経過について、ほとんどの症例には特別の事象は確認されなかったが、放射線療

法が行われた 3 例(症例 1、症例 3、症例 4)において、血管内血栓を認めた。いずれの症例においても、液性拒絶反応、細胞関連拒絶反応ともに認められなかった。1 例(症例 8)において、移植後の化学療法を実施せず、肝臓及び骨髄に腫瘍の再発を認めた。ABO 血液型不適合移植を実施した 8 例中 7 例(87.5%)が退院できた。症例 2 及び症例 8 を除く 6 例については、正常な肝機能を保ったまま、1 年以上の生存が認められ、ステロイドも中止できた。

### 3) ABO 血液型不適合生体肝移植 臨床使用成績 (文献番号 12) 大阪大学の Case Report (1 例)

患者は 58 歳男性で、B 型肝炎ウイルス感染を伴う肝硬変と肝臓癌により、肝臓病末期であった。ABO 不一致の息子から肝臓の右葉を移植する生体肝臓移植を予定していた。生体肝移植及び肝臓癌の再発リスクが高かったことから、移植に関する同意を、患者本人及び患者家族から繰り返し取得した。患者の血液型は O 型で、ドナーの血液型は A 型であった。当初、抗 A IgM 抗体価と抗 A IgG 抗体価は 1:128 と 1:1,024 であった (移植 140 日前)。移植前の抗 A 抗体価低下の実行可能性を確認するため、AB 型新鮮凍結血漿 80mL/kg を用いた血漿交換を連日 3 回行った (移植 135 日前から 133 日前)。3 回目の血漿交換終了時、抗 A IgM 抗体価と抗 A IgG 抗体価は 1:1 と 1:8 であり、当該施設の生体肝移植実施基準である 1:8 以下を満たしていた。しかし、抗体価は急速に再上昇し、移植 126 日前には 1:1,024 (IgM) と 1:4,096 (IgG) であった。

当初の移植予定日は、実際の移植日の 84 日前であったが、抗ドナー血液型抗体価が極めて高かったことから、リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> を、移植 98 日前と 91 日前の 2 回投与した。末梢血リンパ球中の CD19 陽性 B 細胞割合は、7.5%から 0%へ急速に低下した。移植 90 日前に、ドナーが活動期の潰瘍性大腸炎と診断され、移植を延期した。末梢血 B 細胞のほぼ完全な枯渇 (0.5%未満) にも拘わらず、抗 A IgM 抗体価と抗 A IgG 抗体価は 3 ヶ月間高値を維持していた。最高値は 1:1,024 (IgM) と 1:8,192 (IgG) であった。リツキシマブ投与により血清 IgG と IgM の量がわずかに低下した (IgM 及び IgG が、移植 205 日前が 121mg/dL と 2,920mg/dL であり、移植 14 日前が 85mg/dL と 2,470mg/dL)。ドナーの潰瘍性大腸炎が薬物治療により改善したことから、移植を準備した。成功率を高めるため、移植 7 日前にリツキシマブ 188mg/m<sup>2</sup> を投与し、移植 3 日前から前日にかけて血漿交換を 3 回行った。

移植当日、抗 A IgM 抗体価と抗 A IgG 抗体価が急速に上昇し、それぞれ 1:16 と 1:512 であった。そこで、手術中に血漿交換を 1 回を行い、移植前に完了させた。その結果、抗体価は 1:1 と 1:4 であった。脾臓の摘出を肝臓摘出の前に行った。ヒト抗 HBs 免疫グロブリン (10,000IU/日) を、B 型肝炎ウイルス予防処置として、無肝状態の間と移植 1 日目から 3 日目まで投与した。

3 剤による免疫抑制療法 (タクロリムス、シクロホスファミド及びステロイド) と肝臓に対して直接抗凝血療法を行った。移植後の血漿交換は、移植 2 週間に、抗 A IgG 抗体価が 1:32 以上に上昇した場合、又は IgG 抗体価が 4 倍を超えた場合に行った。

結果として、血漿交換は合計 8 回行った。抗 A IgM 抗体価と抗 A IgG 抗体価の最高値は、それぞれ 1:16 と 1:64 であった。移植後、抗 B 抗体価は、抗 A 抗体価とともに測定し、抗 A 抗体価とほぼ同様に変動したが、抗 A 抗体より 2 倍から 8 倍高かった。末梢血 B リンパ球は、リツキシマブにより、移植 70 日後まで枯渇状態が継続したが徐々に回復し、移植 267 日後までに治療前の値に回復した。

移植した肝臓の生検は、移植当日、6 日目、11 日目、20 日目、46 日目、及び 89 日目の 6 回実施し、いずれにおいても液性免疫拒絶反応の徴候は認めなかった。また、C4d 陽性領域も認められなかったことから、液性拒絶反応が発現していないことを裏付けていた。急性細胞性拒絶反応も、認められなかった。移植した肝臓の機能は、移植 4 週後に安定した。移植 90 日後に行った胆管造影で、肝内胆管の合併症は発現していなかった。現在までに、移植から 2 年が経過し、健康状態は良好で、B 型肝炎ウイルス感染症の再発も認めていないが、移植から 1 年 9 ヶ月後に多発性の肺転移を認めた。移植した肝臓機能は、拒絶反応の徴候を認めず良好である。

脾臓の HE 染色では、B リンパ球が増殖する胚中心が消滅していた。リンパ組織のプラズマ細胞及び骨髄中の前 B リンパ球や未分化 B リンパ球に発現している CD138 の免疫染色では、主に脾臓のリンパ小節周囲に CD138 陽性細胞が認められた。対照的に、プラズマ細胞には認められず、前 B 細胞から成熟 B 細胞に発現している CD20 の免疫染色では、CD20 陽性細胞がほぼ消失していた。これらの結果は、末梢血及び脾臓中の B リンパ球においても同様であり、リツキシマブの繰り返し投与でほぼ消失、CD20 を発現していないプラズマ細胞は、リツキシマブの初回投与から 3 ヶ月間以上も残存していた。

#### 4) ABO 血液型不適合生体肝移植 臨床使用成績 広島大学の Case Report (8 例、1 例)

広島大学において、B 細胞の分化様式に則し、B 細胞の特定分化段階を特異的に抑制することを意図した免疫抑制プロトコールを作成した (文献番号 13)。ミコフェノール酸モフェチル(2 週間又は 3 週間前より 1.5g/day→ 術日以降 1.0g/day、抗体産生細胞の分裂抑制)、抗 CD20 モノクローナル抗体(リツキシマブ、2 週間又は 3 週間前に 375mg/m<sup>2</sup>、術日 100mg/body、成熟 B-1 細胞[CD20 陽性]の排除)、カルシニューリンインヒビター(プログラフあるいはサンディミュン、ネオラル、2 週間又は 3 週間前より 5ng/mL→ 術日以降 10~15ng/mL、B-0 細胞から B-1 細胞への分化抑制)、門脈局所注入(プロスタグランジン、ナファスタットモフェチル)を術日から 2 日間実施した。C 型肝炎(HCV)患者で脾臓の容量が 400cm<sup>3</sup>以上であり、血小板数が 5 万/μL 以下の場合は B 細胞残存の有無に関わらず脾摘を行った。それ以外の症例については、術中脾臓バイオプシーによる脾内 B 細胞 phenotype の解析結果に基づいて脾摘の適応を判断している。末梢血単核球細胞を減感作療法前、後 1 日目、術前日、術後 1~4 週目、並びに脾臓細胞を術当日にフローサイトメトリーで解析し B 細胞の消失を確認した。血漿交換は術前 0~7 回行った。免疫抑制療法前の血液型抗体価が高値である症例については、血漿交換後のリバウンドの評価が重要なポイントとなるが、

抗体価低値症例においては血漿交換を必要としない場合もあった。リツキシマブ初回投与後 2 週間で末梢血中及び脾臓の B 細胞(B-1、plasma cell)はほぼ完全に消失しており、本免疫抑制療法により B 細胞の除去が可能であることが示唆された。2007 年 4 月以降に施行した ABO 血液型不適合肝移植 8 例の患者に関する結果では、免疫抑制療法前の血液型抗体価は IgM が 8~256 倍、IgG が 2~128 倍であった。抗体価は、免疫抑制療法と術直前の血漿交換により速やかに低値となり、術後も依然として低値を保ったままであった。しかし、IgM、IgG の総量は術後速やかに正常値へと回復した。このことから、本免疫抑制療法により血液型糖鎖抗原認識 B 細胞が比較的特異的に抑制されていることが示唆された。これまで筆者らは、B-0 細胞から B-1 細胞への分化を CNI が抑制することをマウスモデルによって明らかにしたが、この現象を支持する臨床事例であった。ドナーの都合により抗体関連型拒絶反応予防の免疫抑制療法開始後に手術の延期が決定し、一時的に CNI を中止した症例(case 1)について、CNI 継続症例(case 3)と比較した。Case 3 では、術後 1 ヶ月が経過しても B-1 細胞(IgM+CD5+)が再出現していないのに対して、case 1 では CNI 服用中止後わずか 1 ヶ月で B-1 細胞の再出現を認めた。CNI 服用後半年目には B-1 細胞の割合がさらに回復した。すなわち、ヒトの免疫機構においても、CNI 中止は B-0 細胞から B-1 細胞への分化抑制を解除する可能性が示唆された。

8 例は抗体性拒絶を発症しておらず、全グラフトが生着し生存中である。

また、バッド・キアリ症候群と診断された患者について、ABO 血液型不適合生体肝移植が行われた(文献番号 14)。

血液型が A 型の 20 歳女性について、2005 年に血液検査及び骨髄検査結果に基づき本態性血小板減少症と診断されたが、その後治療は行われなかった。2008 年に難治性の腹水により入院した。臨床検査では、ヘモグロビンが 11.5g/dL、ヘマトクリット値が 35%、白血球数  $3.5 \times 10^9/L$ 、血小板数が  $78 \times 10^9/L$  であり、総ビリルビンが 5.5mg/dL、プロトロンビン活性が 46%、国際標準比 (INR) が 1.58、アルブミン値が 2.8g/dL、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) が 46U/L であった。また、PCR により JAK2 遺伝子変異を認めた。コンピュータ断層撮影法 (CT) により、肝静脈の閉塞、腹水、肝腫大及び脾腫を認めた。血管造影法により、下大静脈 (IVC) の狭窄は認めなかったが、肝静脈の閉塞を認め、これらの症状はバッド・キアリ症候群に一致した。アンチトロンビンⅢ及びフィブリノゲン値は正常範囲内であり、プロテイン C 値は 39% (正常範囲 70-150%) であった。抗カルジオリピン抗体が陽性であったが、カルジオリピン及び  $\beta_2$  糖たんぱく I 複合体は陰性だった。

臓器提供者は、24 歳の患者の兄で、血液型は AB 型であった。移植前の血清中抗 B 抗体価 (IgM) は血清希釈法で測定し、124 倍だった。抗 B 抗体価 (IgG) は 4 倍であった。移植前の免疫抑制療法として、リツキシマブ (500mg) を投与した後、タクロリムス (5-10ng/mL、トラフ値) 及びミコフェノール酸モフェチル (1,500mg/日) を 2 週間投与した。また、移植前に抗 B 抗体価を低下させるため血漿交換を 3 回行った。移植時、抗 B 抗体価は 4 倍だった。移植は、中心静脈を含まない右肝部を用いて行った。肝静脈の流出障害を予防するため、大静脈前壁を広範囲に除去し、

静脈開口部を大きく確保した。手術中、空腸静脈に Anthro double catheter を挿管し、プロスタグランジン E<sub>1</sub> (0.01μg/kg/分) 及びメシル酸ガベキサートを門脈に 1 週間注入した。手術中、楔状生検により採取した脾臓切片より脾臓細胞を調製した。フローサイトメトリーで抗 B IgM 抗体及び抗 B IgG 抗体を産生する細胞を認めなかったことから、脾臓は摘出しなかった。手術時間は 13 時間であり、出血は 5,350mL であった。手術中に有害事象は発現しなかった。

移植後、特段の事象は発現していない。カテーテルは、移植 14 日後に非侵襲的に除去した。PT-INR が 1.5-2.0 となるようにアスピリン及びワルファリンを投与した。移植後、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル及びメチルプレドニゾロンを、バシリキシマブ (20mg を day 0 と day 4 の 2 回投与) の導入療法とともに投与した。免疫抑制療法は、段階的に減量した。抗 B 抗体価は低値を維持しており、液性及び細胞性拒絶反応は発現していない。手術後のプロテイン C 値は 84% であった。

5) ABO 血液型不適合生体肝移植 臨床使用成績  
東北大学の単一医療機関の後方視的調査

東北大学で行われた ABO 血液型不適合生体肝移植においてリツキシマブの投与が行われた 3 例について報告されている (文献番号 15, 16)。移植前の血漿交換は抗血液型抗体(免疫グロブリン IgG 及び IgM)を 1:16 未満に低下させるために行った。免疫抑制療法として、タクロリムス、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチルを用いた。タクロリムスは血漿のトラフ値を基に投与量を調整した。移植の 12 時間前に 0.075mg/body を経口投与し、移植後は経管チューブ又は経口で投与した。メチルプレドニゾロンは、移植時に 20mg/kg/day を静注し、1 週間で 1mg/body/day まで減量した。ミコフェノール酸モフェチルは、移植の 3 日前から 20mg/kg/day を経口投与し、小児には 2g/body を経口投与した。小児患者に対しては、通常脾摘を実施しなかったことから、症例 1 は脾摘を行わず、症例 2 では脾摘を行った。症例 2 では、門脈内注入療法を一部変更し、抗凝血剤注入療法を行った。カテーテルは術中に肝動脈へ挿管し、ヘパリン、メチルプレドニゾロン(125mg/day を術日から 7 日目まで、50mg/day を 8 日目から 14 日目まで投与)、プロスタグランジン E<sub>1</sub> (0.01μg/kg/min を術日から 14 日目まで投与)、メシル酸ガベキサート (1,000mg/day を術日から 14 日目まで投与)を持続的に肝動脈へ投与した。

症例 1 は、胆道閉塞を有する 1 歳の女子(体重 12kg)で、生後 44 日目に葛西手術を行うも、胆管炎を繰り返し肝臓機能低下が進行したことから、父親の肝臓側葉を移植した。患者の血液型は O 型、臓器提供者の血液型は A 型であった。術前に血漿交換(PE)を 2 回実施し、3 剤併用(ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、メチルプレドニゾロン)の免疫抑制療法を行った。移植後 3 日目に抗 A 型抗体価が急速に上昇したことから、PE を実施し、移植後 4 日目から 15-deoxyspergualin(DSG)の投与を開始した。これらの治療にも拘わらず抗体価が高値を維持したことから、移植後 6 日目よりリツキシマブを 3 日間(375mg/m<sup>2</sup>、187 mg/m<sup>2</sup>、187 mg/m<sup>2</sup>)投与した。穿刺による生検で液性拒絶反応と診断されたが、リツキシマブの投与とともに

に、抗体価、トランスアミナーゼが低下したこと、移植後 10 日目に PE を終了した。末梢血中リンパ球における CD19 陽性細胞数は、リツキシマブ投与前が 74% であったが、リツキシマブの初回投与 4 日後には検出限界以下に低下し、その後 2 ヶ月以上検出されなかった。移植後 28 日目に、無症候性のサイトメガロウイルス抗原血症を認めたが、ガンシクロビル投与で陰性化した。移植後 63 日目に、急性拒絶反応を発現し、ステロイドパルス療法を行った。移植後 2 年間にステロイド抵抗性の拒絶反応や感染症は確認されておらず、経過は良好であった。

症例 2 は、胆汁性肝硬変を有する 42 歳の女性で B 型肝炎ウイルス陽性であった。肝不全と高ビリルビン血症及びコントロール不可能な腹水を認めた。患者の血液型は O 型、臓器提供者の血液型は B 型であった。移植の 2 週間前、肝不全のため、血液型 O 型の新鮮凍結血漿 (FFP) による PE を 2 回、AB 型 FFP を用いた PE を 3 回行った。B 型肝炎免疫グロブリンとラミブジンを、B 型肝炎ウイルス増殖抑制のために投与した。また、リツキシマブ (375mg/m<sup>2</sup>) を移植直後に投与した。抗 B 型抗体の上昇が認められたことから、移植後 5 日目に PE を 1 回実施した。CD19 陽性細胞数は回復期においても低値を維持していた。移植後 37 日目及び 102 日目に、無症候性のサイトメガロウイルス抗原血症を認めたが、ガンシクロビルによる治療後に陰性化した。移植後 42 日目に、急性拒絶反応を発現したが、ステロイドパルス療法で治癒した。また、移植後 59 日目に腸閉塞の手術を行った。移植後 5 ヶ月目の抗体価は、IgM が 1:4、IgG が 1:4 であった。当該症例について、移植後 1 年間にステロイド抵抗性の拒絶反応や感染症は確認されておらず、経過は良好である。

症例 3 は、54 歳の女性で、肝臓癌を伴う肝硬変により、息子 (A 型から O 型へ) からの臓器提供を受けて LDLT を実施した。移植前に血漿交換を 3 回実施し、移植直後にリツキシマブを投与した。また、3 剤併用 (ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、メチルプレドニゾロン) の免疫抑制療法を行った。移植中、肝動脈が解離したことから、プロスタグランジン E<sub>1</sub> とステロイド剤の門脈内注入を 2 週間行い、脾摘を行った。移植後 6 ヶ月時点において、肝機能検査は安定しており、拒絶反応の徴候はなかった。末梢血 CD19 陽性リンパ球は、移植後 6 ヶ月時点において 1% 未満であった。

また、1991 年 7 月から 2008 年 7 月までの間に行われた ABO 血液型不適合 LDLT 11 例についての報告が 2009 年になされた (文献番号 17)。2 例が男性、9 例が女性であった。小児患者の平均年齢は 3.7 歳 (範囲 7 ヶ月～12 歳) であり、成人患者の平均年齢は 48 歳 (範囲 42～54 歳) であった。ABO 血液型不適合 (ABO-I) 移植者において、IgM 又は IgG 抗体価が 1:32 以上の場合には血漿交換を行った。免疫抑制療法として、タクロリムス (TAC)、メチルプレドニゾロン (MP)、アザチオプリン (AZ) を用いた。TAC は移植の 12 時間前に投与 (0.075mg/body) を開始し、移植後 1 日目以降、0.1～0.2mg/kg/day を鼻腔栄養チューブから投与した。TAC 濃度は、血漿トラフ濃度により調節した。MP は、術中に 20mg/body/day を静注し、1 週間以内に 1mg/body/day に減量した。通常、小児患者では脾摘を実施しなかった。成人患者の 2 例について脾摘を行った。拒絶反応に対しては、ステロイドパルス療法 (10～

20mg/kg/day)、ステロイドリサイクリング、deoxyspergualin(DSG, 5～10mg/kg/day)で治療を行った。2001年に、ABO-I移植における免疫抑制プロトコールを変更した。経口ミコフェノール酸モフェチル(MMF)をアザチオプリンの代わりに使用し、移植の3日前から投与した(20～30mg/kg/day)。また、抗CD20抗体(リツキシマブ)を注入療法と併用又は単独で投与した。3例については、術後にリツキシマブが投与されており、その内の2例については、プロスタグランジン E<sub>1</sub>(10～20ng/kg/min)及びメチルプレドニゾロン(50～500mg/day)とともに、門脈又は肝動脈から投与した。リツキシマブの投与量は375mg/m<sup>2</sup>とした。慢性期において、ほとんどの症例ではTACのみを投与した。11例中9例が生存しており、生存期間は3.5年～13.9年(平均7.3年)であり、健康状態は良好である。7例については、IgM又はIgG抗体価が1:32を超えていたので、移植前の血漿交換を行った。IgM又はIgG抗体価が1:16未満であった患者は幼児であった。8例において急性拒絶反応を認め、そのうちの6例はステロイド抵抗性の拒絶反応であり、DSGと血漿交換で治療した。1例については、急速に進行する拒絶反応を認め、肝不全で死亡した。当該施設において、早期抗体関連拒絶反応より死亡した唯一のABO-I移植患者である。3例についてリツキシマブを投与したが、重篤な拒絶反応及び有害事象は確認されていない。その内の1例(症例56)については、拒絶反応に対してリツキシマブを投与した。本症例は、移植後3日目に抗体価が上昇し、PEの実施にも関わらず肝機能検査値の悪化が認められた。穿刺による生検により超急性拒絶反応が認められたことから、移植後6日目より、リツキシマブ(375mg/m<sup>2</sup>)、DSG、ステロイドパルス療法を開始した。リツキシマブについては、移植後7日目及び8日目にも、187mg/m<sup>2</sup>を投与した。この時、PEを実施していたことからリツキシマブの投与量を減量した。生検により、内皮細胞の腫脹を伴う門脈での赤血球凝集を認め、門脈周囲において出血領域が認められた。本症例の抗体価及び肝機能検査値は顕著に改善し、移植後74日目に退院した。本症例の末梢血中CD19陽性細胞は移植後3ヵ月目まで1%未満であり、移植後20ヵ月目でも1%未満を維持していた。他の2例(症例65及び79)において、リツキシマブは、門脈又は肝動脈注入療法とともに予防的に投与された。両症例とも、術中の出血によりリツキシマブが希釈されることを避けるため、移植直後にリツキシマブを投与した。末梢血中CD19陽性細胞は移植後1年以上経過後でも1%未満であった。長期追跡中、5例において合併症を認めた。リツキシマブ投与に関わる長期追跡において、リツキシマブを投与された3例に重篤な感染症やリツキシマブに関連する有害事象は認められなかった。

#### 6) ABO血液型不適合生体肝移植 成績

京都大学の単一医療機関の後方視的調査報告

2005年にABO血液型不適合(ABO-I)生体肝移植(LDLT)を実施した8例について報告された。29歳から65歳の8例(女性7例)に対して生体肝移植(LDLT)を実施した(文献番号18)。原疾患は、肝硬変が4例、胆汁性肝硬変が3例、ウイルソン病が1例であった。観察期間平均値は3.6ヵ月(範囲:2～7ヵ月)であった。移植の

2日～14日前にリツキシマブ(375mg/m<sup>2</sup>)を1回投与した。LDLTの前に、血漿交換(PE)を行い、移植時抗体価を1:8にまで低下させた。術中、脾臓は温存し、肝動脈(HA)カテーテルを挿管した。移植後、プロスタグランジン E<sub>1</sub>(PGE<sub>1</sub>, 0.01 $\gamma$ )とメチルプレドニゾン(125mg/body)をHAカテーテルより2～3週間投与した。免疫抑制剤として、タクロリムス、メチルプレドニゾン、シクロホスファミド(2mg/kgを2週間静注、その後の2週間は経口投与)を投与した。臨床上的液性拒絶反応は認めず、肝臓壊死、肝内胆管合併症も認めなかった。移植後の抗ABO血液型抗体価は、IgMが252.6 $\pm$ 356、IgGが162.6 $\pm$ 175.1であった。抗体価のピーク(580 $\pm$ 1,099 vs 375 $\pm$ 693; P=0.31)は減少したが、脾臓を温存した注入療法の際に確認した抗体価と比較しても有意な差は確認されなかった。3例(38%)に拒絶反応を認めたが、HA注入療法に脾臓摘出を組み合わせた場合と組み合わせない場合による有意な差はなかった。2例が、液性拒絶反応とは直接関係ない、誤嚥性肺炎と腸穿孔により死亡した。38%にサイトメガロウイルス疾患を認めたが、脾臓摘出を行った患者の発現率(81%)と比較し、有意に低かった(P=0.018)。

2006年にABO-I LDLT後に抗ABO血液型抗体の上昇又は液性拒絶反応を認めた後にリツキシマブを投与した3例について報告された(文献番号19)。ABO-I LDLT前にPEを実施しており、臓器提供者の血液型に対する移植者の抗体価を、移植前に1:8まで低減させ、基本となる免疫抑制剤は、ステロイド、タクロリムス、シクロホスファミドであった。抗体産生を抑制するため、移植手術中に脾摘を行い、ABO-I移植肝で発現する局所の播種性血管内凝固(DIC)をコントロールする目的で、門脈内(PV)注入治療を行った。当初、メチルプレドニゾン、PGE<sub>1</sub>、メシル酸ガベキサートの3剤を3週間投与したが、PVでは門脈血栓が問題となることから、PVの代わりに脾摘を行わないHA注入治療を採用し、メチルプレドニゾンとPGE<sub>1</sub>をLDLT後3週間投与した。その後、ABO-I LDLT前のB細胞除去の目的で、脾摘の代わりに抗CD20抗体(リツキシマブ)を投与した。PEによりLDLT前の抗体価は十分に低下させることができたが、移植後3～7日に抗体価上昇を認める症例があり、抗体価を低下させる目的でリツキシマブを投与したが、LDLT後にリツキシマブを投与しても抗体価を低下する効果は認められなかった。このような症例に対しては、PE以外の方法で低抗体価を維持することは不可能であった。移植前のリツキシマブ投与による抗体産生抑制効果は認められたが、移植後の抗体価上昇に対してリツキシマブを投与しても抗体産生を十分に抑制できなかった。

また、脾臓温存・HA注入療法を施行した症例をリツキシマブの術前投与時期により術前投与なし(no prophylaxis: N群, n=19)術前1日前～7日の間に投与した症例(late prophylaxis: L群, n=8)、術前8日以上前に投与した症例(early prophylaxis: E群, n=10)に分けて比較した検証結果が2010年に報告されている(文献番号20)。

肝移植において脾臓摘出は、抗体関連型拒絶反応の防止以外に、脾機能亢進症・血小板減少の治療、small-for size syndromeの対策といった点において、肝移植の成功率に大きな影響を与える。京都大学では、①C型肝硬変に対する移植適応の場合、②脾機能亢進症が著しい場合、③small-for size graftにより術中門脈圧が高い

場合を、血液型適合性に関係なく脾臓摘出併施の適応としており、血液型不適合としては、劇症肝炎など移植前に十分な期間において rituximab を投与できない場合に脾臓摘出を行っている。

N 群では 47.4% の症例に臨床的抗体関連拒絶を認めた。L 群において臨床的抗体関連型拒絶はみられなかったが、37.5% で組織学的抗体関連型拒絶反応と診断された。E 群では臨床的にも組織学的にも抗体関連型拒絶反応はみられず、rituximab の術前投与は移植よりも 1 週間以上前に行うことが必要と考えられた。3 群の間で rituximab 投与前の CD19 陽性細胞に差はなかったが、移植の時点において L 群ではまだ数パーセントの B 細胞が残存しているのに対して、E 群では B 細胞は末梢血から十分に除去されており、移植後の再上昇もみられなかった。抗ドナー血液型抗体価の動きでは、N 群では術前血漿交換によって一旦低下したのち、術後に抗体価のリバウンドがみられる。L 群では術後抗体価の上昇は抑制されるが、E 群ではさらに完全な抑制が得られた。

これらの治療によって、血液型抗体価の上昇はみられず抗体関連型拒絶反応を制御できるようになったことで、肝動脈注入療法と rituximab 術前投与を軸にした ABO 血液型不適合肝移植のプロトコールが 2009 年 7 月に一応の完成をみたが、その後、本プロトコールに従って治療した症例の中でいくつか問題が確認されている。

原発性胆汁性肝硬変に対し、B 型の息子をドナーとして生体肝移植を行った O 型の症例では、術前 IgG 抗体価が 1024 倍と高値であった。移植 14 日前に rituximab 300mg を 1 回投与し、血漿交換を移植 7、3、2、1 日前に行った。術翌日から IgG 抗体のみ上昇し、術後 4 日後には 1,024 倍になった。しかし、AST、ALT は一貫して低下傾向が続き、血小板数も低下せず、全身状態も安定していたため、術後血漿交換療法は行わずに経過をみた。術後 1 ヶ月目の胆管造影で肝内胆管にび慢性に硬化性変化がみられ徐々に胆道系酵素の上昇を認め、抗体関連型拒絶反応による肝内胆管病変と診断した。移植後 4 ヶ月目の ERCP でも、グラフト肝内胆管に不整狭窄像の進行が認められた。術後 1 年 6 ヶ月現在、幸い肝不全に至らず、軽度の肝機能異常が持続しているものの安定した状態が続いている。

C 型肝硬変に対して、A 型の娘をドナーとして生体肝移植を行った O 型のレシピエントで、やはり術前 IgG 抗体価が 1024 倍と高値であった。術前 17 日に rituximab 300mg の 1 回投与を行い、血漿交換を移植 3、2、1 日前に行った。術後 4 日目に AST、ALT が急激な再上昇を示し、同時に IgG 抗体価だけが上昇、7 日目には 1024 倍となった。この際、末梢血に CD19 陽性 B 細胞は検出されなかった。出血傾向など、生検施行にリスクのある状態であったため病理学的な確定診断は行えなかったが、抗体関連型拒絶反応と診断して、血漿交換を行うとともに肝動脈カテーテルからステロイドパルス療法を施行した。その後は、抗体価は低下し、肝機能も改善、術後 38 日目に軽度の急性細胞性拒絶反応を起こしたが経過良好で、術後 2 ヶ月目に退院した。

Rituximab 投与後、末梢血から B 細胞が除去されるのに長期間を要する症例を経験した。AB 型の配偶者をドナーとして生体肝移植を受けた B 型の C 型肝硬変患

者における術前末梢血中 CD20、CD19 陽性細胞(B 細胞)の推移において、通常、肝移植前、rituximab 投与により数日後には B 細胞数は末梢血中ほとんどゼロになるが、当症例では 10 日経過してもなお 3%の CD19 陽性細胞が残存していた(CD20 は、同じ抗 CD20 抗体である rituximab でエピトープがマスクされ、陽性細胞が存在しても検出できなかったと思われる)。当症例は、骨盤に至るほどの巨脾が特徴的であった。前述したように、生体肝移植において、rituximab は移植の 7 日以上前に投与されることによって術後の抗体関連型拒絶反応発生を十分に抑制できることが示されているが、ABO 血液型不適合腎移植では、rituximab の術前投与時期についてあまり注意を払われることがなく、術直前に投与するプロトコルも多い。肝硬変患者の脾腫に内包された大量の B 細胞の完全な排除には時間がかかるのかもしれない、このことが、肝移植では腎移植とは異なるタイミングで rituximab の投与が必要になっている原因かもしれない。

肝動脈カテーテルに関連した合併症である。グラフト内注入療法のため肝動脈にカテーテルを留置した 80 例中 8 例でカテーテル関連の合併症を認めた (カテーテル抜去に伴い出血し開腹止血 : 4 例、抜去困難により開腹抜去 : 2 例、カテーテル先端の位置不良から肝動脈血流障害 : 1 例、先端の腹腔内逸脱により再留置 : 1 例)。抗体関連型拒絶反応はグラフト動脈内皮上の抗原抗体反応にはじまる循環障害が本体であり、胆管周囲動脈叢に起こった場合には肝内胆管病変を、より大径の動脈に起こった場合は肝実質壊死を引き起こすと考えられる。理論的には、ステロイドやプロスタグランジンの動脈投与は、血小板凝集抑制、内皮障害抑制、抗炎症サイトカイン作用などにより、抗体関連型拒絶反応を軽減すると考えられる。一方、肝動脈カテーテル関連合併症には迅速な対応を迫られるものも多く、肝動脈注入療法は精密な管理が必要な、扱いの難しい治療である。Rituximab の導入によって血液型抗体の生産自体の抑制ができるようになり、抗体関連型拒絶反応のより上流での制御が可能となった現在、グラフト内注入療法の意義は以前よりも低いものになっている。リスクの高い肝動脈注入療法は避けて門脈注入療法に切り替えるべきであろうと思われる。

長期フォローアップ症例における抗ドナー血液型抗体価について、ABO 血液型不適合肝移植を受けて、長期グラフト機能が安定している症例で抗ドナー血液型抗体価を調べると、多くの症例は低い抗体価を示す。特に小児においてこの傾向は顕著で、ほとんどの症例で 8 倍以下の抗体価となっている。しかしながら、成人例をみると 64 倍、128 倍といった比較的高い抗体価を示しながらもグラフト肝機能にまったく問題のない症例も存在しており、いわゆる accommodation の現象を観察しているものと思われる。

さらに、2006 年 4 月から 2010 年 3 月までの 4 年間に、京都大学で血液型不適合成人生体肝移植を受けた 51 例について、retrospective に解析が行われた (文献番号 21)。患者背景は、年齢 :  $48 \pm 13$  歳 (18~68 歳)、性別 : 男性 24 例、女性 27 例、原疾患 : B 型肝炎急性増悪 2 例、B 型肝炎肝硬変 7 例 (肝がん合併 6 例)、C 型肝炎肝硬変 15 例 (肝がん合併 7 例)、その他肝硬変 6 例、胆道閉鎖症 4 例、劇症肝炎 2

例、原発性胆汁性肝硬変（PBC）9例、ポルフィリン血症1例、肝肺症候群1例、再移植4例であった。

全ての症例で術前リツキシマブ投与が行われ、2009年6月までに37例には肝動脈注入療法、それ以降の14例には門脈注入療法が行われた。

今回解析を行った51例の内37例（73%）に脾摘が行われている。脾摘の有無とIgG抗体価、IgM抗体価の経時変化を解析したところ、リツキシマブ投与前から脾摘併用群のIgG抗体価が高い傾向にあったが、統計学的有意差は認めなかった。51例中6例が臨床的に抗体関連型拒絶反応（AMR）と診断されており、そのうち3例は脾摘症例であった。急性細胞性拒絶（ACR）は17例に診断されており、その内13例は脾摘症例であった。脾摘の有無により、AMRやACRの発症率に有意差は認めなかった。術前リツキシマブ併用肝持続注入療法症例においては、脾摘の有無でグラフト生着率に有意差を認めず、敗血症や肺炎など感染症の危険性も同等であった。

リツキシマブ投与前から抗体価の推移が測定された48例において、移植後AMRを発症した6例とAMRを発症しなかった42例の2群に分けて比較した。

AMR発症例では、IgM抗体価はリツキシマブ投与前から有意に高値であり、血漿交換により抗体は除去され、移植時には同レベルに下がっている。術後早期3週目には既に再上昇し、AMRを発症している3週目まで有意に高値であった。リツキシマブ投与前の抗IgM抗体価は、AMR発症の予測因子となる可能性がある。IgG抗体はAMR発症例で術前から高い傾向であり、術後6日目から有意に高値となり128倍前後であった。

2006年4月～2009年6月までに行われた成人生体肝移植例を、血液型一致／適合群129例と血液型不適合群37例に分けて比較した。不適合症例に対して術前リツキシマブ投与と肝動脈持続注入療法との併用が行われ、1年生存率は78%となり、血液型一致／適合症例の86%に近づいている。

肝動脈注入療法において、腹腔内出血や肝動脈血流障害などのカテーテル関連合併症を10%に経験したため、2009年7月以降、門脈注入療法に切り替え、投与薬剤内容も変更した。

主な変更点は、術前1週間からミコフェノール酸モフェチル（MMF）500mg／日の内服を開始し、術後は血小板数を参考に増量、術後門脈からメチルプレドニゾン125mg／日を1週間投与、肝動脈注入で併用していたプロスタグランジンE<sub>1</sub>局所投与とシクロホスファミド全身投与を除いたことである。移植術より2週間以上前にリツキシマブ300mg/bodyを投与、抗体価に応じて術前に血漿交換を1～3回行い、術後1日目からタクロリムスを投与し目標トラフ値は10～15ng/mL、術後8日目からプレドニゾン0.3mg/kgを内服する点に変更していない。

肝動脈注入療法37例と門脈注入療法14例の生存率を比較したところ、両群の患者背景は、MERD score、リツキシマブ投与前及び術後の抗体価に有意差は認めなかった。AMRはそれぞれ3例ずつ認めた。

門脈注入療法群で術後6ヵ月以内の早期死亡を5例に認めている。そのうち2例

は感染徴候が先行して臨床的に AMR が発症しており、注目に値する。他 3 例の死因は、肝肺症候群、敗血症、脳出血であった。門脈注入療法群の症例数が少ないので生存率に有意差はないが、今後、症例数を増やし、術前脱感作療法や門脈注入薬剤の選択を再検討する必要がある。

急性肝不全に対する救命措置として、緊急生体肝移植術を血液型不適合ドナーで行わねばならないことがある。同時期に、血液型不適合緊急生体肝移植を 4 例経験している。2 例は B 型劇症肝炎、2 例は原因不明の劇症肝不全であった。

前院から肝不全治療として既に血漿交換が行われていることが多く、移植目的に転院し、AB 型新鮮凍結血漿 (FFP) を用いた術前最後の血漿交換ののち、リツキシマブを投与しており、その時期は移植術の前日 2 例、当日 2 例であった。リツキシマブ投与直後に血漿交換を行うと、リツキシマブが効果を発する前に除去される可能性があるため、待機肝移植症例と異なり、血漿交換後にリツキシマブを投与している。術中術後処置として、脾摘と肝動脈注入療法を行った症例が 1 例、脾摘と門脈注入療法を行った症例が 2 例、脾摘せず門脈注入療法を行った症例が 1 例であった。

CD19 陽性細胞は術後 1 週間以上残存しており、待機肝移植症例に対するリツキシマブ投与後の CD19 陽性細胞消失速度より遅い印象がある。IgG 抗体価、IgM 抗体価は脾摘を行わなかった 1 例を除き、64 倍以下で推移した。血漿交換前から抗体価が 16 倍と低値であったため、脾臓を温存した 1 例では、肝機能は順調に回復したが、術後 6 日目に IgM 抗体価が 128 倍と上昇したため、血漿交換を 2 回行い奏効した。いずれの症例も幸い AMR を発症せず生存している。

血液型不適合緊急肝移植プロトコールは、まったく確立されていない。術前に時間的余裕がない中での血漿交換とリツキシマブ投与のタイミングをはじめとして、各症例に応じた最善の方法はなにか検討せねばならない。

#### 7) ABO 血液型不適合生体肝移植 臨床使用成績 (文献番号 22) 慶應大学の単一医療機関の後方視的調査 (小児)

慶應大学病院において、胆道閉塞症の年長児 6 例に対して行われた ABO 血液型不適合肝移植が成功裏に完了したことについて報告されている。

1996 年 2 月から 2005 年 5 月までの間に 6 例 (ABO 血液型不適合、A 型→O 型 : 1 例、B 型→O 型 : 2 例、A 型→B 型 : 3 例) が登録された。移植時の年齢は、3 例が 1 歳前後であり (グループ 1)、残りの 3 例は 9 歳から 24 歳の範囲であった (グループ 2)。

抗ドナー血液型抗体価はマイクロ血球凝集反応テストを用いて、移植前後において連続的に測定した。

移植前に血漿交換を行い (移植 7 日前から)、抗ドナー血液型抗体価が 1:16 未満を維持するまで継続した。抗ドナー血液型抗体価は移植後定期的に測定し、移植後 2 週間は毎日、移植後 3 週目から 4 週目の間は週 2 回、5 週目以降は週 1 回測定した。

標準的な導入免疫抑制療法として、タクロリムス、ステロイド及びシクロホスファ

ミドを用いた。タクロリムスのトラフ値は day 0 から day 7 までは 15-20ng/mL、day 8 から day 21 までは 10-15ng/mL、day 22 以降は 5-10ng/mL を目標とした。タクロリムスの有害事象である脳症が発現した場合、シクロホスファミドに変更した。移植 7 日間は、メチルプレドニゾロンの静脈注射を行い（手術中に 10mg/kg、day 1 から day 3 までは 2mg/kg、day 4 から day 6 は 1mg/kg、day 7 は 0.5mg/kg）、day 8 以降はプレドニゾロン 0.5mg/kg を経口投与した。シクロホスファミドは、移植 7 日前から投与を開始し、移植後 21 日目まで投与を継続、その後ミコフェノール酸モフェチルに変更した。

年長者グループ（グループ 2）に対し、脾臓摘出を行い、プロスタグランジン E<sub>1</sub>（0.005-0.01μg/kg/分）、メチルプレドニゾロン（2-3mg/kg/日）及びメシル酸ガベキサート（1mg/kg/時）を門脈カテーテルから 2 週間継続投与する門脈内注入治療プロトコールを適用した。

2004 年から、拒絶反応抑制プロトコールにリツキシマブ（抗 CD20 モノクローナル抗体）を追加し、375mg/m<sup>2</sup> を 1 回から 3 回投与した。B 細胞に対するリツキシマブの効果を調べるため、末梢血リンパ球中の CD20 陽性又は CD19 陽性細胞数をフローサイトメトリーで測定した。

追跡期間が 12 ヶ月から 123 ヶ月の時点において、生着率及び生存率ともに 100% であった。グループ 1 の 1 例に肝動脈血栓症を認め、グループ 2 の 2 例に門脈血栓症を認めたが、致命的ではなかった。2 つのグループの各 1 例において、急性の胆道合併症を認めたが、多発性肝内嚢胞や狭窄を伴う硬化性胆管炎等の遅発性の胆道合併症は認められなかった。

移植後 7 日目及び 1 ヶ月目に生検を行い、また、臨床検査データから拒絶反応が疑われる場合は逐次生検を行った。グループ 1 の 2 例において、急性細胞性拒絶反応を認めたが、ステロイド投与により回復した。病理診断を行ったが、ABO 血液型不適合肝移植に特徴的な、出血を伴う門脈及び門脈周囲の浮腫、出血性壊死、赤血球凝集、静脈内の限局性細胆管増生やフィブリン析出を伴う好中球の門脈滲出は認められなかった。

全ての症例において、ウイルス感染症が発現した。Epstein-Barr ウイルス感染症が 3 例に発現し、残りの 3 例にサイトメガロウイルス感染症が発現したが、抗ウイルス剤の投与により治療可能であった。

抗ドナー血液型抗体価は、年長者（グループ 2）で高い傾向（>1:64）があったが、移植前の脱感作療法プロトコールにより、全ての症例において、移植前の抗ドナー抗体価は低下した。血漿交換療法の実施回数平均値は、グループ 1 で 1.7 回、グループ 2 で 6 回であった。グループ 2 の症例 4 について、抗ドナー血液型抗体価が移植後数ヵ月間 1:128（IgG 及び IgM）まで上昇し、移植後の血漿交換を 5 回実施したが、肝臓機能障害は認めず、その後低下した。

8) ABO 血液型不適合生体肝移植 臨床使用成績  
慶應大学の単一医療機関の後方視的調査（成人）

慶應義塾大学で、成人 ABO 血液型不適合生体肝移植を施行した 18 例について報告された(文献番号 23)。術前は、21 日、7 日前、術当日にリツキシマブ 500mg/body、1 週間前より連日ミゾリビン又はミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン 5mg/day、術当日にメチルプレドニゾロン 1,000mg/body を投与し、抗ドナー血液型抗体価 128 倍以下にするため血漿交換を実施した。術中は脾摘を施行した。術後は、プロスタグランジン E<sub>1</sub> (0.005~0.01g)、メシル酸ガベキサート(1,000mg/day)、メチルプレドニゾロン(125mg/day→ 50mg/day) の 3 剤門注療法を 2~3 週間施行し、ステロイド(21 日以降 5~10mg/day)、ミゾリビン(200mg/day→ 21 日以降 100mg/day)、シクロスポリン(250~350ng/mL→ 21 日以降 100~150ng/mL、トラフ値)又はタクロリムス(10~20ng/mL→ 21 日以降 5~8ng/mL、トラフ値)を投与した。

また、術後の血漿交換は抗ドナー血液型抗体価が 256 倍以上となった際に実施した。リツキシマブについて、抗ドナー血液型抗体価が低い症例や緊急移植症例では術前投与回数を 1 回に減らすことも試みた。

術後 3 週以降の免疫抑制剤は、重症感染症を避けるため意図的に減量するようにした。

対象となる 18 例の内訳は、男性：女性=10：8、年齢中央値は 47 歳 (22~60) 歳、疾患は原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 5 例、劇症肝炎 3 例、HBV-肝硬変 (LC) 2 例、HCV-LC 3 例、胆道閉鎖症 2 例、アルコール性 LC 及び非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) (3 例)、MELD score 中央値は 17 (12~35)、Child-Pugh grade B:C=2.:16 であった。

2005 年のリツキシマブ導入までに門注を中心としたプロトコールで計 4 例の成人患者の移植を施行し、2 例で長期生存が得られた。他の 2 例については、術後 16 日及び 139 日に死亡した。リツキシマブ導入以降は、14 例の ABO-I LDLT を施行し、3 年生存率は 77%で、ABO 血液型適合移植の 79%と比し有意差を認めなかった (P=0.997)。

術後早期の合併症について、ABO 血液型適合群 (75 例) と ABO 血液型不適合 (ABO-I) 群を比較した。ステロイドの増量やステロイドパルスを必要とする急性細胞性拒絶は ABO-I 群で 1 例も認めず、ABO 血液型適合群と比し有意に低かった (P=0.019)。細菌感染 (P=0.48)、急性腎不全 (P=0.165)、中枢性神経障害 (P=0.196) の頻度は両群間で有意差を認めず、サイトメガロウイルス (CMV) 抗原血症は、ABO-I 群で有意に多かった (P=0.001)。ABO-I 群で認めた CMV 抗原血症は、ほとんどが無症候性で全例が抗ウイルス剤投与で軽快した。

門脈内注入療法で、カテーテルによる合併症の頻度は 2/76 例 (2.6%) で、内容はカテーテル抜去時の出血 1 例、カテーテルに関連すると考えられる門脈内血栓 (肝機能は正常) 1 例であった。抜去時の出血の対策として、門注カテーテルを挿入する中結腸静脈に吊り上げ糸をかけて腹壁外へ誘導し、これを吊り上げながら抜去を行うことで、出血を予防し、この方法を採用してからは出血を認めていない。門脈血栓予防として、カテーテルを中結腸静脈から挿入して下腸間膜静脈から脾静脈への血流を温

存するとともに、先端は門脈本幹にわずかに出る位置で固定している。

脾臓摘出の必要性について、当該施設での ABO 血液型適合生体肝移植を含めた成人 93 例の脾摘施行群 (30 例)、非施行例 (63 例) について検討した。脾摘施行例の内 12 例が ABO 血液型適合、18 例が ABO 血液型不適合であった。脾摘施行群、非施行群を比較すると、手術時間は脾摘施行群で有意に長く ( $981 \pm 196$  分、 $868 \pm 177$  分、 $P \leq 0.05$ )、ウイルス感染症は脾摘群で高頻度であった (22 例〈73%〉、25 例〈40%〉、 $P \leq 0.05$ )、ウイルス感染のほとんどは無症候性 CMV 抗原血症であり、全例が抗ウイルス剤投与で軽快し重症例は認めなかった。一方、懸念された術中出血量、周術器及び術後長期にわたる脾摘後重症感染症に代表されるような重篤な感染症については、両群で有意差は認めなかった。また、末梢血中血小板値については、術前は両群間で有意差を認めなかったが、術後 1 年では血小板値は脾摘施行群で有意に高値を認め ( $270 \pm 82$ 、 $145 \pm 63 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、 $P \leq 0.05$ )、脾摘による末梢血中血小板値の増加という副次的効果を認めた。

現状のプロトコルを用いて施行した全 18 例の ABO-I LDLT では細胞性拒絶及び液性拒絶をともに 1 度も経験していない。

#### 9) ABO 血液型不適合生体肝移植 臨床使用成績

九州大学の単一医療機関の後方視的調査

門脈及び肝動脈からの移植片への局所注入 (GLI) 治療は、日本において、ABO 血液型不適合 (ABOi) 生体肝移植 (LDLT) での中心的な治療方法であるが、本手技において、カテーテル関連合併症が高率に発生することから、GLI を使用せずに、リツキシマブ、静注免疫グロブリン (IVIG)、血漿交換 (PE) 及び脾臓摘出により治療を行う新しい ABOi-LDLT プロトコルを用いて、九州大学で 2007 年より 4 例の患者を治療したことについて報告された (文献番号 24)。ABOi LDLT における基本的な免疫抑制導入療法は、ミコフェノール酸モフェチルとステロイドと共にタクロリムスを投与する方法である。ミコフェノール酸モフェチル ( $2\text{g/day}$ ) は、LDLT の 7 日前に開始し、移植後  $3\text{g/day}$  に増量し、血中カルシニューリンインヒビター濃度が目的とする濃度に達した場合には  $2\text{g/day}$  に減量した。タクロリムスは、腎臓機能が回復した後で、LDLT 後 3 日以内に開始した。目的とする血中濃度は、LDLT 後の 1 ヶ月間は  $12 \sim 15\text{ng/mL}$  とし、その後数ヶ月間かけて  $8 \sim 10\text{ng/mL}$  に減量した。タクロリムス関連の合併症、特に脳症が発現した場合、タクロリムスをシクロスポリン A に変更した (症例 5 及び症例 6)。シクロスポリン A の濃度は、LDLT 後の 1 ヶ月間は  $200 \sim 250\text{ng/mL}$  とし、移植後 2 ヶ月目以降の数ヶ月間は  $100 \sim 150\text{ng/mL}$  に減量した。再灌流後にメチルプレドニゾロン  $1\text{g}$  を投与し、10 日間で  $200\text{mg}$  から  $40\text{mg}$  に減量し、その後経口プレドニゾロン  $20\text{mg}$  に変更し、LDLT 後 6 ヶ月目までに減量・終了する。門脈 GLI は、2001 年から 2006 年までの治療で必ず実施した。16G ダブルルーメンカテーテル (double lumen catheter) を臍静脈又は腸間膜静脈から挿管し、メシル酸ナファモスタット  $200\text{mg/day}$ 、プロスタグランジン  $\text{E}_1$   $500\text{mg/day}$ 、メチルプレドニゾロン  $50\text{mg/day}$  を、LDLT 後 14 日間投与した。血漿交換 (PE) は、同種

凝集素の濃度が 1:64 以下になるまで実施した。脾摘は、LDLT 中に実施した。2005 年の症例 3 からリツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> を投与するようになった。2007 年に GLI を中止し、脾臓摘出と PE に加えて、リツキシマブと IVIG を使用した新しい ABOi-LDLT プロトコールの使用を開始した。症例 4 については、原疾患が劇症型肝不全(FHF)であったことから、LDLT の 3 日前にリツキシマブ(375mg/m<sup>2</sup>)を投与し、同種凝集素の濃度の上昇を伴う抗体関連拒絶反応(AMR)に対する治療のため大量の IVIG(0.6g/kg)を投与した。症例 5 からは、リツキシマブ(375mg/m<sup>2</sup>)を LDLT の 3 週間以上前 (-29 日[症例 5]、-36 日[症例 6]、-22 日[症例 7]) に投与した。IVIG(0.8g/kg)を、症例 5 については移植後 1 日目、3 日目、5 日目に投与し、症例 6 と 7 については、移植後 1 日目と 4 日目に投与した。FHF 患者に対する ABOi-LDLT では、若干プロトコールを変更した。すなわち、臓器提供者が確定次第直ちにリツキシマブ(375mg/m<sup>2</sup>)を投与し、ミコフェノール酸モフェチル投与を開始、PE を 12 時間毎に実施した。LDLT 時の同種凝集素の濃度を 1:64 以下とし、LDLT 後 1 日目及び 4 日目に IVIG を投与した。移植者の状態が急速に悪化し、同種凝集素の濃度が 1:128 以上の状態で LDLT を実施する場合には、移植後の PE を追加することとした。新プロトコールで治療した 4 例は生存しており、生存期間はそれぞれ ABOi-LDLT 後 26 カ月、8 カ月、6 カ月、5 カ月で、全例とも移植した肝臓は正常な機能を維持していた。2007 年より前に GLI で治療した 3 例中 2 例において、カテーテル関連合併症を発現し、1 例については移植肝が廃絶した。以上より、リツキシマブ、IVIG 及び PE による、GLI を用いない新しい ABOi-LDLT プロトコールは、安全で有効な治療法であると考えられると結論した。

また、IVIG の投与を行えない劇症型肝炎例や移植 3 週間前にリツキシマブの投与を行えない症例、又は液性拒絶が発症した場合のレスキューに限ったプロトコールについての報告が 2010 年になされた (文献番号 25)。

2009 年以降の ABO 血液型不適合生体肝移植待機症例については、術前 3 週間前のリツキシマブ投与(375mg/m<sup>2</sup>)、血漿交換(3 回)を移植前治療とし、移植後は通常の生体肝移植同様、3 剤併用療法による通常の免疫抑制を行っている(タクロリムス[移植後 12~15ng/mL、トラフ値]、マイコフェノレート[1 週間前から 1~3g/day]、ステロイド[術日以降 20mg~1g/day]、術日に脾摘)。門脈・動脈注入療法は採用していない。この新プロトコールで 3 例に ABO 血液型不適合生体肝移植を行ったが、3 例とも液性拒絶を発症することなく、グラフト機能が良好に推移した。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

### 1) 日本の ABO 血液型不適合生体肝移植の現況 (文献番号 26)

ABO 血液型の障壁を越えた (ABO-I) 肝臓移植 (LT) は、抗体関連型拒絶反応 (AMR) により移植臓器を廃絶する可能性があることから、通常禁忌又は緊急時の救援療法として例外的に実施される。しかし、様々な治療法の導入により治療経過は改善されてきている。生体ドナー LT (LDLT) は、末期肝臓病患者に対する治療

として確立され、ドナー選択はほぼ血縁者と配偶者に限られる。よって、日本では、ABO-I LDLT が頻繁に行われている。単一施設の大規模な ABO-I LDLT の臨床経過について、2000 年に江川らが報告しており、その多くは小児であった。最近、持続注入療法が日本で導入され、成人 ABO-I LDLT では、世界的にリツキシマブが導入されている。持続注入療法とリツキシマブを用いた 291 例の成績について報告する。

### 患者及び方法

日本 ABO 血液型不適合移植研究会及び肝移植に関わる国内登録システムが、ABO-I LDLT を行っている医療機関により、2001 年に設立された。研究グループでは、1 年に 2 回の会議を行い、治療実態を報告し、AMR 診断の共通認識、治療戦略及び専門家協議のネットワークの確立を図っている。質問内容は、京都大学医学部附属病院探索医療報センター探索医療検証部の監修のもと、毎年改訂された。質問票は、2001 年、2003 年、2005 年、2006 年に、移植医療機関の登録医師へ送付し、患者背景、治療、臨床経過について調査した。患者背景は、年齢、性別、原疾患、レシピエントとドナーの血液型、移植前の全身状態、Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score、ドナーとの関係、移植前の抗ドナー血液型抗体価の最高値及び移植時の抗体価を聴取した。移植前に、集中治療室 (ICU) 又は病棟での看護が必要な患者は、ICU bound 及び入院と分類した。移植時点で、集中治療以外の看護が必要な末期肝臓病患者は、自宅待機と分類した。治療データは、移植臓器の種類、脾臓摘出、免疫抑制療法、局所注入の方法、血漿交換、抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) とした。臨床経過は、移植後抗ドナー血液型抗体価の最高値、急性拒絶反応、慢性拒絶反応、AMR、重篤な細菌感染症、重篤な真菌感染症、ウイルス感染症と生存期間とした。死亡率に関わるデータ及び死亡原因について調査した。患者は、年齢により 4 つのグループに分け、1 歳未満 (幼児)、1 歳から 7 歳 (低年齢小児)、8 歳から 15 歳 (小児)、16 歳以上 (成人) とした。

細菌、ウイルス及び真菌感染症は、臨床的又は臨床検査で急性感染症の徴候、血清学的指標が陽性又は培養で陽性が確認された場合にありとした。

放射線診断に基づき 9 例の臨床的 AMR が確認され、臨床経過は、江川らにより報告されたとおりであった。AMR の臨床症状は、肝壊死及び肝内胆管合併症であった。肝壊死については、通常移植 1 週間後に、臨床検査において肝酵素の値の明らかな上昇が認められ、コンピュータ断層撮影法 (CT) により肝壊死が確認された場合にありとした。肝内胆管合併症は、難治性の胆管炎を発現し、胆管造影法により肝管の効果が認められた場合にありとした。感染症は、通常の抗生物質又は抗真菌剤の投与に加えて、救命処置が取られた場合に重篤と判断した。ウイルス感染症は、治療が必要な場合にありとした。抗原血症を伴う臨床症状があり、ガンシクロビル投与が必要な患者は、サイトメガロウイルス感染症と診断した。

### 統計解析

京都大学医学部附属病院探索医療報センター探索医療検証部が、全ての統計解析を行った。全生存期間曲線は、Kaplan-Meier 法により作成し、Log-rank 検定で比較した。AMR の発現率は、 $\chi^2$  検定で比較した。各グループの IgM 抗体価は、スチ

ューデントの t 検定で評価した。全生存期間の多変量 Cox 回帰解析及び AMR の多変量ロジスティック回帰分析は、治療成績と患者背景の関連性を評価し、ハザード比又はオッズ比を推定した。患者背景の偏りによる治療成績への影響を最小限にするため、移植後短期間の患者背景と治療の影響について、重要なリスク因子で調整した後に評価を行った。統計解析には SAS version9.1 を用いた。

## 結果

### 患者背景

28 施設から 291 例（女性 175 例、男性 116 例）のデータを収集した。1 例目の ABO-I LDLT は 1991 年の 11 月に実施された。2006 年 3 月 31 日までの移植について、解析を行った。追跡期間は、8 ヶ月から 15 年であり、平均値は 35 ヶ月であった。成人患者数は、2001 年から 2004 年にかけて増加した。年齢中央値は 7 歳（範囲 1 ヶ月から 69 歳）であった。原疾患は表 1 のとおり。レシピエントとドナーの血液型の組合せは表 2 のとおり。ドナーの関係は、両親が 178 例、配偶者が 57 例、息子及び娘が 44 例、兄弟が 10、祖父が 1 例、叔父が 1 例であった。成人患者 99 例において、MELD score が入手でき、MELD score の範囲は 6 から 45 であった（中央値 19）。

### ABO 血液型不適合に対する治療法

血液型不適合に対する治療法は、血漿交換（移植前後）、脾臓摘出（n=97）、導入免疫抑制療法における、タクロリムス投与（n=287）、シクロスポリン投与（n=4）、ステロイド投与（全例）及び代謝拮抗剤投与（シクロホスファミド、n=156；ミコフェノール酸モフェチル、n=41；アザチオプリン、n=17；ミゾリビン、n=3）であった。リツキシマブは 59 例で投与された。持続注入療法は、133 例で行われた。門脈注入療法（PVI、2 歳以上の 41 例）は、2000 年に導入され、肝動脈注入療法（HAI）と PVI の併用療法が 2001 年に導入され（PVI と HAI、9 歳以上の 23 例）、PVI を伴わない HAI が 2003 年（2 歳以上の 68 例）に導入された。PVI において、プロスタグランジン E<sub>1</sub>（PgE<sub>1</sub>）、メチルプレドニゾロン及びメシラート又はそれらの類似物を門脈に挿管したカテーテルを通じて、移植後 3 週間投与した。HAI において、PgE<sub>1</sub> 及びステロイドを、肝動脈に挿管したカテーテルから投与した。HAI と PVI 併用のプロトコールは、PgE<sub>1</sub> とステロイドを肝動脈のカテーテルから投与し、メシラートは門脈のカテーテルから投与した。持続注入療法では、全ての医療機関で、PgE<sub>1</sub>（0.01µg/kg/分）及びメチルプレドニゾロン（100mg/日）をカテーテルより、継続的に 3 週間投与した。免疫グロブリンは、抗体反応の発現に対する治療として、3 つの医療機関で使用した。

リツキシマブは、59 例に対して投与し（9 歳から 66 歳）、治療目的での投与は 10 例、脱感作療法での投与は 43 例、治療及び脱感作療法での投与は 6 例であった。よって、移植前の脱感作療法でのリツキシマブ投与は、49 例に行われた。脱感作療法でのリツキシマブの投与スケジュールは、1 回投与が 37 例、2 回投与が 2 例、3 回投与が 10 例、4 回投与が 1 例であり、移植 24 日までに投与されたが、1 例については、抗体価の低下を待っていたことにより、リツキシマブの投与が移植 98 日前、

91 日前、7 日前となった。リツキシマブの有害事象として、白血球減少、腎不全、肺水腫がそれぞれ 1 例ずつ認められた。感染症の発現率は、年齢で調整した 2 つのグループで同様であった(リツキシマブ投与群 49 例 vs. リツキシマブ未投与群 108 例)。

### **治療成績**

臨床的 AMR (n=52、18%) として、肝内胆管合併症が 24 例 (8%)、及び肝壊死が 28 例 (10%) であった。79 例に急性細胞性拒絶反応が発現した (27%)。感染症は、重篤な細菌感染症 (n=83、29%)、真菌感染症 (n=43、13%)、又はウイルス感染症 (n=152、52%) であった。報告されたウイルス疾患としては、サイトメガロウイルスが 130 例、Epstein-Barr ウイルスが 11 例、サイトメガロウイルスと Epstein-Barr ウイルスが 5 例、帯状疱疹と流行性耳下腺炎が 1 例、ロタウイルスが 1 例、サイトメガロウイルスと Epstein-Barr ウイルスを伴う単純ヘルペスが 1 例、新たな B 型肝炎ウイルス感染が 1 例、新たな C 型肝炎ウイルス感染が 2 例であった。

幼児の生存率が最も高く、成人の生存率が最も低かった。死亡原因は、感染症が 34 例、肝壊死が 20 例、肝内胆管合併症に伴う二次的な肝不全が 9 例、原疾患の再発が 6 例、血管合併症が 4 例、死亡退院が 3 例、慢性拒絶反応が 3 例、新たな C 型肝炎が 2 例、十二指腸出血、血栓性微小血管障害症、肝臓生検後の肝破裂、及び移植後リンパ増殖性疾患がそれぞれ 1 例であり、原因不明が 4 例であった。肝壊死や肝内胆管合併症などの AMR を発現した症例の死亡例では、感染症を発現しており、AMR に関連する感染症は死亡原因解析の感染症から除外している。

### **全年齢グループにおける、治療成績に対する危険因子の統計学的解析**

全例を対象とした単変量解析において、レシピエントの年齢層、レシピエントの移植前の状態、ドナーとの関連、移植前後の抗ドナー抗体価の最高値、臨床的 AMR、重篤な細菌又は真菌感染症が、患者の生存期間に有意に影響した。レシピエントの年齢層、自己免疫疾患、移植時の抗体価及び移植後の抗ドナー抗体価の最高値は、AMR の発現に有意に関連した。

多変量解析において、ICU への入院、成人グループ及び移植前の IgM 抗体価が高い場合、統計学的に有意なハザード比を示した。さらに、重篤な真菌感染、重篤な細菌感染及び移植後の IgM 抗体価が高い場合が、年齢、移植前の状態及び移植前の IgM 抗体価で調整した後、統計学的に有意なハザード比を示した。AMR の発現に関して、幼児以外の年齢グループ及び移植時の IgG 抗体価が低い場合において、統計学的に有意なオッズ比を示し、年齢及び移植時の IgG 抗体価で調整した後の移植後抗体価で、オッズ比が上昇した。

### **成人グループにおける、治療成績に対する危険因子の統計学的解析**

成人患者を対象とした単変量解析において、移植前の状態、持続注入療法、移植前リツキシマブ投与、移植後抗ドナー抗体価の最高値、臨床的 AMR、重篤な細菌感染症及び重篤な真菌感染症が、生存期間に有意に影響した。移植前の状態、移植時の抗体価、MELD score、移植前リツキシマブ投与、移植後抗ドナー抗体価の最高値が、AMR の発現に有意に影響した。

多変量解析において、MELD が 25 以上の場合、統計学的に有意なハザード比を示した。さらに、重篤な真菌感染症、重篤な細菌感染症、移植後 IgM 抗体価の上昇及び脾臓の温存において、MELD score による調整後、統計学的に有意なハザード比を示した。ウイルス感染や急性拒絶反応を発現しない場合は、生存期間に負の影響を与えた。移植時の IgG 抗体価が低値及びレシピエントの血液型が O 型の場合、統計学的に有意なオッズ比を示し、移植時の IgG 抗体価と血液型で調整した後、移植後 IgM 抗体価上昇の場合において、統計学的に有意なオッズ比を示した。持続注入療法の PVI は、他の治療法と比較し、有意に小さいオッズ比を示した。

#### 成人患者の治療成績に対する年代の影響

日本での ABO-I LDLT における AMR 治療として、2000 年 6 月に PVI の実施が一般的になり、2003 年 11 月に移植前のリツキシマブ投与が多くの医療機関で行われるようになった。患者を、移植時期により、①2000 年 5 月まで、②2000 年 6 月から 2003 年 10 月まで、③2003 年 11 月以降の 3 つのグループに分けた。2000 年以降、生存期間は有意に改善し ( $P=0.007$ )、それぞれの 3 年生存率は、①29%、②56%、③70%であった。2000 年 5 月まで、59%の患者が ICU での管理を必要としたが、2003 年 11 月以降は 7%であった。AMR に対する治療法として、2000 年 5 月以前は 94%の患者が持続注入療法を実施していなかったが、2000 年 6 月以降は、98%の患者で持続注入療法を実施した。移植前のリツキシマブ投与は、2003 年 11 月以降、58%の患者に行われた。AMR の発現はそれぞれの時代において、有意に減少した ( $P=0.022$ )。

#### 成人患者に対する持続注入療法の影響の解析

持続注入療法の重要性を検証するため、3 種類の治療法について抽出して比較し、生存期間と AMR 発現について解析した。治療法は、①PVI と脾臓摘出の併用 (PVI & SPN+; n=27)、② HAI のみ (脾臓摘出なしとリツキシマブ投与なし、HAI&SPN-RP-; n=24) 及び③ HAI とリツキシマブ投与 (脾臓摘出なし、HAI&SPN-RP+; n=17) を対象とした。生存期間に関わるハザード比は、HAI&SPN-RP-で最大であったが、有意差はなかった。AMR 発現に関わるオッズ比は、PVI & SPN+と比較し、HAI&SPN-RP- (オッズ比, 23.6;  $P=0.003$ ) と HAI&SPN-RP+ (オッズ比, 9;  $P=0.036$ ) で大きかった。

## 2) ABO 血液型不適合肝移植の最新の知見 (文献番号 27)

日本での ABO 血液型不適合肝移植の実績から、ABO 血液型不適合腎移植と比較を行い、ABO 血液型不適合肝移植の歴史と最新の知見についてまとめられている。

日本では、死体からの臓器提供が極めて少ないことから、多くの肝臓移植は生体ドナーからの臓器提供により行われている。選択肢が患者の血縁者又は配偶者に限られる場合が多く、適切なドナーを見いだすことができない場合が多い。ドナーが適切ではないと考えられる多くの理由は、高齢者、全身状態が悪い、及び十分な肝臓容量ではないことが挙げられる。特にレシピエントとドナーの間の ABO 血液型不適合が重要な障害となる。ABO 血液型不適合 (ABOi) 肝移植の場合、ドナー血液

型抗原に対する抗体が、胆管及び血管に関連する合併症を高率に発現し重篤な拒絶反応を引き起こす。日本においては、深刻な提供臓器不足から、死体ドナーからの肝移植を受ける機会が極めて小さい。よって、末期肝臓病患者は、生体ドナーからの移植ができない場合、希望を失うことになる。日本におけるこのような社会的背景の中で、多くの専門医が、生体ドナーからの肝臓移植における ABO 血液型の障壁を乗り越える努力をしてきた。歴史的に、腎臓移植で初めて ABO 血液型の障壁を乗り越えることができ、治療効果の改善が図られた様々な治療方法が導入されてきた。いくつかの観点から、ABOi 肝移植は腎移植の戦略を見習ってきた。しかし、ABO 血液型不適合が持つ障壁は腎臓移植よりも肝臓移植で高く、ABOi 血液型の障壁を乗り越える追加的な戦略が必要であった。この総説では、ABOi 肝移植の歴史と最近の知見を示すとともに、腎移植との比較が行われた。

### ABO 血液型不適合肝移植に対する初期臨床試験

肝臓は、忍耐の臓器として考えられており、腎臓や心臓と比べ、ABOi ドナーから容易に移植できると考えられていた。しかし、1980 年及び 1990 年代の ABOi 肝移植に関わる臨床試験での移植後の経過は極めて悪く、重篤な拒絶反応、肝動脈血栓又は難治性の肝内胆管合併症が発現した。Demetris らは、廃絶した移植片において特徴的な所見を認め、それは、類洞内皮細胞及び細動脈内皮細胞に対する抗体の凝集や肝実質の出血性壊死であり、単一臓器における播種性血管内凝固症候群 (single organ disseminated intravascular coagulation : DIC) と定義された。強力な免疫抑制療法と血漿交換を実施したが、治療経過の改善は認められず、移植による敗血症の発現が増加した。1990 年代初期、LDLT の実施が増加しつつあり、同時期に日本においても ABOi 肝移植が開始された。当初、ABOi LDLT 後の経過は悪く、特に年長児及び成人で悪かった。江川らは、ABOi LDLT 後の移植臓器廃絶には 2 つの種類があることを報告した。1 つ目は、移植 1 週間から 2 週間の急性期に発現し、1 ヶ月以内に移植臓器全体が壊死する「肝壊死」と、2 つ目として、移植後 2 ヶ月から 3 ヶ月後に発現し、広範な肝内胆管異常を認め移植臓器が廃絶する「肝内胆管合併症」であった。これらの反応は、血液型抗原に対する抗体産生能力が確立していない 1 歳未満の幼児では認められなかった。しかし、「肝内胆管合併症」は 1 歳を超えた幼児でも確認され、重篤な「肝壊死」は 8 歳以上の小児で認められた。レシピエント年齢による臨床症状の相違は、移植後の生存率に反映され、1 歳未満の患者 (幼児)、1 歳から 7 歳の患者 (低年齢小児)、8 歳から 15 歳の患者 (小児) 及び 16 歳以上の患者 (成人) の 5 年生存率は、それぞれ、76%、68%、53%、及び 22%であった。現在までの、成人における ABOi 肝移植の治療成績は極めて悪く、禁忌又は治療の最後の救済治療手段と考えられていた。

### 腎臓移植 : ABO 血液型の障壁を越えた初めての事例

ABOi 臓器移植において、早期の移植臓器廃絶は、移植臓器に発現するドナー血液抗原とレシピエント血清中の抗体との間で起こる抗原抗体反応により惹起される一連の反応が原因と考えられている。1985 年に、Alexandre らは、これらの反応を抑制する方法を初めて提案した。彼らのプロトコールは、血漿交換による抗体除去

と、カルシニューリン阻害剤、ステロイド及びシクロホスファミドによる免疫抑制療法で構成されていた。このプロトコールに則り、1989年に高橋らが日本において初めての ABOi 腎移植を成功裏に実施した。1989年から1994年の間に日本で行われた ABOi 腎移植の多くは Alexandre らの原法に基づいて行われ、1年間の移植臓器生着率は、33%から81%へと大幅に改善した。その後、日本においては、死体ドナーからの臓器提供が極めて少ないことから、ABOi 腎移植が急速に拡大し、2006年末までに、92施設で1025例の ABOi 腎移植が行われた。

1990年代、ABOi 腎移植の方法が開発される一方で、肝移植についても検討が開始された。腎臓で用いられた方法に加えて、定期的なステロイドパルス療法や抗 T リンパ球抗体についても検討されたが、肝壊死や肝内胆管合併症を阻止することができないばかりか、重篤な感染症の発現リスクも上昇した。成功例は散発的に報告されるものの、再現性はなく、1990年代末まで最良の解決方法はなかった。

### ABO 血液型不適合肝移植に対する門脈注入療法 (PVIT) の導入

1998年に、田邊らは今日の拒絶反応抑制療法でも採用されている PVIT を開発し、成人の ABOi LDLT を2例成功させた。このプロトコールは、手術前後の血漿交換、脾臓の摘出及びタクロリムス、メチルプレドニゾロン及びシクロホスファミド又はアザチオプリンによる免疫抑制療法から構成され、さらに、移植後に、メチルプレドニゾロン、プロスタグランジン E<sub>1</sub> 及びメシル酸ガベキサートによる PVIT を実施した。激しい免疫炎症反応である single organ DIC を抑制するため、多様な作用を持つ薬剤を ABOi 肝移植後に投与しなければならなかった。さらに、局所的な予防治療が、全身治療と比較してより効果的で有用である可能性があった。この方法では、門脈注入が技術的及び解剖学的に、局所への薬物送達 (drug delivery) という意味で有用であった。PVIT で使用する薬剤は、ドナー抗原に対する抗体の反応により惹起される single organ DIC での様々な反応を抑制するため選択された。メチルプレドニゾロンは、抗炎症作用及び免疫抑制作用としての広範な作用を持ち、プロスタグランジン E<sub>1</sub> は血管拡張と血小板凝集の抑制により微小循環を改善する。メチルプレドニゾロンの全身大量投与とプロスタグランジン E<sub>1</sub> の有用性は、クロスマッチ陽性肝移植で証明されている。メシル酸ガベキサートは、たんぱく分解酵素阻害剤であり、全身性 DIC に通常用いられ、血小板凝集や、トロンビン及びその他の凝集素を阻害する。よって、これら3剤の組合せは、ABOi 肝移植後の複雑な反応を抑制するという観点から、理論的に適切である。このプロトコールが考案される前は、既に ABO 血液型の障壁を克服した ABOi 腎移植での使用実態を参考にしていたが、全身的な拒絶反応に対する治療という観点では腎臓移植のプロトコールに従い、追加的に PVIT を実施した。この新しい治療法は、日本の ABOi LDLT 成人レシピエントの2年生存率を約40%から約60%に改善した。

日本においては PVIT が広く用いられていることから、門脈血栓に対する注意が必要となる。PVIT を実施した症例 (>60例) の経験から、門脈血栓症は非常にまれであり、予防処置として、中結腸静脈から挿管し下腸間膜静脈からの血流を維持することが重要である。さらに、門脈吻合部より奥へ挿入した場合に血栓が引き起

こされることから、カテーテルの先端を上腸間膜動脈周囲に配置する。PVITは、適切なカテーテルの配置により、安全性で有効な治療であると考えられる。

一方、肝動脈注入療法（HAIT）が、京都大学グループにより開発された。HAITは、PVITによる門脈血栓症の発現を避けるために導入され、抗体関連型拒絶反応（AMR）治療に対してより意義がある方法だと考えられている。薬物送達（drug delivery）という観点において、AMRの主要な標的となり、肝動脈を通じた血液にのみが供給される肝内胆管であることを考慮した場合、PVITよりもHAITが理論的に適切である。しかし、日本の国内登録による後方視的検討において、HAIT又はPVITを用いた移植臓器の生着率に有意差はなかった。HAITでは、カテーテルに関連する合併症の発現は少なかったが、出血又は血栓による合併症では、PVITと比較し致死性であった。1998年のPVITの開発以降、2000年から他の施設でも採用され、その後、HAITが京都グループにより導入された。2つの治療法は、日本におけるABOi LDLTの治療成績を明らかに改善し、総じて”local graft infusion therapy”（「持続注入療法」）と定義されている。日本の国内登録記録によると、local graft infusion therapyは、2000年5月以前では6%のみであったが、2000年6月以降に実施された移植では98%で実施されている。

#### ABO血液型不適合肝・腎移植におけるリツキシマブの導入

日本でABOi腎移植を実施した441例の後方視的検討において、高橋らはAMRの特徴をまとめている。多くのAMRは、移植2日から7日後に発現し、その後減少している。この発見に基づき、移植1週間から2週間が重要な時期（critical period）と定義している。移植後、抗ドナー血液型抗原に対する抗体価が、レシピエントの血液中で長期間減少しないにも関わらず、移植1ヵ月以降にAMRが発現しない場合がある。この現象は、免疫学的寛容（accommodation）と定義され、通常、移植1週間から2週間で誘導される。免疫学的寛容（accommodation）が一旦誘導されるとAMRは発現しない（安定期）。B細胞を標的とした免疫抑制療法が、AMR予防のため移植前から開始されるが、一旦AMRが発現すると現在の治療法では処置が困難であり、通常移植臓器の廃絶につながる。脱感作療法の概念は、免疫学的寛容（accommodation）が誘導されるまでのcritical periodの間、AMRを予防するため、移植前に可能な限り抗体を除去し、抗体産生を抑制することにある。

最近になり、リツキシマブのB細胞傷害作用による液性免疫抑制作用が注目され、自己免疫疾患やAMRの治療に利用されるようになってきた。リツキシマブはヒトとマウスのキメラ型抗CD20モノクローナル抗体であり、補体依存性細胞傷害作用及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用によりB細胞を傷害する。リンパ球前駆細胞は、骨髄から脾臓に移動し、成熟B細胞へ分化する。このB細胞に抗原が提示された場合、B細胞はプラズマ細胞に分化し、抗体を産生する。CD20抗原は前B細胞及び成熟B細胞に発現しており、プラズマ細胞には発現していない。よって、リツキシマブは、CD20を発現していないプラズマ細胞を直接傷害しない。しかし、抗体産生プラズマ細胞へ分化する前のB細胞を傷害することにより、抗体産生を抑制すると考えられている。リツキシマブは、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ

腫治療に対する承認を取得している。移植分野において、リツキシマブは、時に移植後リンパ増殖性疾患（post-transplantation lymphoproliferative disorder）に対する治療で使用される。リツキシマブの AMR 抑制効果について、初期の報告では、ABOi 又はクロスマッチ陽性の腎臓及び肝臓移植の移植前投与の有効性が認められていた。さらに、心臓、肺及び肝臓移植後の AMR に対するリツキシマブ治療の有効性について報告されている。

2002年に脱感作療法へリツキシマブが導入され、日本のABOi腎及び肝臓移植の転換点となった。移植前の計画的リツキシマブ投与はAMR予防に重要である。複数の主要な移植医療機関では、ABOi肝臓移植の移植前にリツキシマブを計画的に投与しており、移植後の経過が大幅に改善した。田邊らの施設では、2004年からリツキシマブとPVITと組み合わせて投与している。当該施設において、成人ABOiLDLTに対する最近の治療法は、移植前に血漿交換、リツキシマブ投与及び脾臓摘出を行い、移植後PVIT及びカルシニューリン阻害剤、ステロイド及び代謝拮抗剤による免疫抑制療法で構成している。ABOiLDLTを行った成人患者13例にこのプロトコールを使用し、多くの症例がABO血液型一致又は適合症例であったが、3年生存率は76%であった。ABO血液型不適合移植研究会が日本国内の登録システムを確立し、その調査結果として、持続注入療法と移植前リツキシマブ投与の相乗効果により、成人ABOiLDLTの生存期間が延長された。移植前リツキシマブ投与は持続注入療法と相乗的に作用し、最近のレシピエント生存期間はおよそ80%にまで改善し、ABO血液型一致又は適合症例の生存期間とほぼ同等である。移植前にリツキシマブを投与した106例の5.6%で副作用が認められ、それは、白血球減少（2.8%）、腎不全（0.9%）、肺水腫（0.9%）及び低血圧（0.9%）であり、重篤な副作用はまれであった。

#### 脾臓摘出の臨床的意義

脾臓は、主要な抗体産生臓器であり、大量のB細胞及びプラズマ細胞が存在する。しかし、ABOi移植における脾臓摘出の臨床的意義については、議論の余地がある。通常免疫抑制療法を行うABOi腎移植の患者では、脾臓を摘出しない患者に比べて、脾臓を摘出した患者で、AMRが低下する。日本におけるABOi腎移植の疫学調査では、リツキシマブ導入前はほぼ全例に脾臓摘出が行われていた。しかし、リツキシマブを用いた移植前脱感作療法の使用により、免疫学的寛容（accommodation）が移植1週間から2週間後に誘導されることから、近年ABOi腎移植では脾臓摘出を行わない移植が実施されている。ABOi肝臓移植においても同様の議論が行われている。Morらは、血漿交換と4剤併用の免疫抑制療法（サイトキシン、プレドニゾン、OKT3、ネオラル）を用いて、脾臓を摘出しない方法を用いて移植を実施した。この治療法を用いた場合、AMRが原因の早期移植臓器の廃絶が30%に認められ、4剤併用の免疫抑制療法でも脾臓摘出の代替手段とはならなかった。移植前リツキシマブ投与を併用した持続注入療法により、移植臓器の生着率は大幅に改善した。過去には、成人移植においてPVITとともに脾臓摘出が行われていたが、門脈血栓症を予防するための手段として、脾臓を温存したHAITが開発された。PVITを行っ

た症例の 83%で脾臓を摘出したが、HAIT を実施した症例では 29%であった。しかし、HAIT を実施し脾臓を温存した症例では抗体価の上昇が確認された。脾臓摘出を行い、PVIT を実施した症例と脾臓を温存し HAIT を実施した症例を比較した場合、生存期間は同様であったが、AMR の予防効果は、脾臓摘出及び PVIT 実施症例で有意に良好であった。さらに、PVIT、移植前のリツキシマブ投与及び脾臓摘出を使用した最近の治療法では、AMR や急性細胞性拒絶反応を認めず、リツキシマブを使用した場合でも脾臓摘出の意義が示唆される。最近になり、京都グループは、AMR を予防するため、リツキシマブを移植 7 日以前に投与し、脾臓を温存した状態で HAIT を行い、1 年生存期間を 80%に改善した。リツキシマブによる早期脱感作療法は、脾臓摘出と置き換えられる可能性がある。

#### 他の知見とこれからの方向性

最近になり、免疫グロブリン静注 (IVIG) を用いた有用な治療法が提案されている。IVIG の作用機序は、単核食細胞上の Fc 受容体の阻害、同種異系抗体、活性化 B 細胞上の CD19 発現抑制、補体の活性抑制及び同種反応性 T 細胞の抑制が示唆されている。移植分野では、IVIG は血漿交換とともに、事前感作レシピエントや AMR の救援治療に使用される。九州グループは、成人 ABOi LDLT の導入治療で IVIG を成功裏に使用したことを報告した。本グループの最新プロトコールは、持続注入療法を行わず、リツキシマブ、血漿交換、脾臓摘出及び移植後 IVIG 投与 (0.8g/kg) を行う。本プロトコールで移植を行った 4 例は生存しており、1 例において可逆性の AMR を認めた。使用症例数は限定的であるが、IVIG を用いた導入療法は、ABOi LDLT において持続注入療法を省略できる可能性を示した。この結果については、さらに症例を集積することで、検証が可能になる。

リツキシマブと血漿交換療法を用いた早期移植前脱感作療法は、ABOi LDLT の成功の鍵である。日本の国内登録では、LDLT 時のドナー特異的抗血液型抗体価が 16 倍を超えると AMR の頻度が有意に高くなることを報告している。よって、移植前の血漿交換療法は、抗体が 16 倍以下になるまで実施しなければならない。一方で、緊急移植や抗体価が非常に高い症例では、移植前抗体価が十分に低下しない場合がある。さらに、移植後 1 週間以内に、抗体価が 256 倍以上に再上昇する症例も認められる。このような症例は、AMR を予防するための手段として、持続注入療法と IVIG 投与が強力な治療法になり得る。

感染症を減らすことにより治療効果を改善するため、解決しなければならない問題がある。京都グループは、LDLT 前の CD8 陽性 T 細胞が、移植後の経過を予測することを報告した。ナイーブ T 細胞優位な患者では、既に存在する CD8 陽性 T 細胞が、LDLT 後の重篤な感染症に応答するため、エフェクター T 細胞に分化する。一方多くのエフェクター/メモリー又はエフェクター T 細胞優位のレシピエントは、細胞傷害性 T 細胞の限定的な産生により惹起される、メモリー T 細胞の LDLT 後感染症応答により、感染症発現率が高くなり、生存率が低下する。さらに、B 細胞特異的免疫の評価は、AMR の潜在的な評価を行ううえで重要である。ABOi LDLT 後の安定期にあるレシピエントの末梢血 B 細胞の解析は、これらの細胞がドナー血

液型抗原に対する抗体を産生できるか、また、ドナー以外のポリサッカライドに対する抗体を産生するかを示す。よって、これらの結果は、ABOi LDLT 後のドナー血液型抗原に対する免疫寛容の根拠を示す。ABOi LDLT 後の感染症及び AMR の発現を低下させるため、免疫機能の状態を評価することは、適切な免疫抑制療法を行ううえで、活用しなければならない。

AMR の病理学的診断の進歩は、AMR に対する迅速かつ適切な治療を行うことに貢献している。AMR の初期徴候は、門脈の出血と軽度好中球の浸潤を伴う門脈路の浮腫である。広範囲の肝細胞壊死である重篤な AMR は、移植後 1 ヶ月以内の、血管内血栓に起因する。重篤ではない AMR の場合、肝細胞壊死は明らかではなく、移植後数週間以内に発現する門脈の線維化及び胆管閉塞が認められる。C4d は補体の分解物で、免疫染色が陽性の場合、腎臓移植における AMR の代替指標になることが報告されている。京都グループは、致死的な AMR では、門脈の毛細血管又は門脈周囲にび慢性の C4d 染色を認め、陰性又は軽度の毛細血管の染色では生着率低下と関係ないことを報告した。

### 結論

ABOi LDLT の治療成績は、上述の免疫抑制療法の開発により改善し、ABO 血液型一致移植の治療成績と同様である。持続注入療法の採用と移植前のリツキシマブ投与が、成人 ABOi LDLT の治療成績を大幅に改善した。日本の国内登録データを用いた後方視的検討ではあるが、ABOi LDLT の多くの症例で、移植前リツキシマブ投与を併用又は併用せずに持続注入療法が行われている。2 つの治療法は、ABOi LDLT に対し大幅な肯定的影響を与え、最近日本で行われている ABOi LDLT のほとんどで、移植前リツキシマブ投与と持続注入療法を組み合わせられた治療法が使用されている。IVIg による導入療法は、AMR 抑制の治療方法になり得る可能性がある。継続した症例の集積及び比較臨床試験により、この治療法の検証が可能となる。改善された免疫抑制療法の開発により、AMR が大きく減少し、感染症が ABOi LDLT 後の疾患又は死亡の主要原因となっている。患者の免疫機能状態の評価や免疫抑制療法の調節が、今後検討されていく事項になる。

## 3) ABO 血液型不適合生体肝移植の管理：過去と現在（文献番号 28）

### ABO 血液型不適合肝移植の歴史

Thomas Starzl が発端となり、ABO 血液型不適合（ABO-I）肝移植は、議論と免疫学的検証を通して発展し、現在に引き継がれた。

#### Privileged Phase（1969年-1987年）

ABO-I 肝移植は、ABO-I 腎移植に影響されているが、Starzl らにより行われた動物実験により、腎臓や心臓と比較し、急性拒絶反応により抵抗性を示したことから特別な臓器であることが示された。この概念に基づき、Starzl らは、緊急時に移植臓器があり、他の選択肢がない場合において、ABO 血液型の障壁を超越しようとした。1979年、Starzl のグループは、11例の ABO-I 肝移植について報告し、その際急性拒絶反応は認められなかった。この時期、ABO 血液型不適合移植は、肝移植

において禁忌と考えられていなかった。実際、ABO-I 移植片は、血液型適合の小さい臓器が少ない小児や緊急時の成人移植において使用されていた。Gordon らは、ABO-I 肝移植患者 31 例について報告し、免疫抑制剤としてシクロスポリンとプレドニゾロンを使用し、ABO 血液型一致グループでは、ABO 血液型適合又は ABO 血液型不適合グループと比較し、移植臓器の生着率が有意に高かったことを報告した。小児において、緊急時又は小さい臓器が少ないことによる待機時に ABO-I 移植片を使用した。成人の移植臓器に関わる 1 年生着率は許容範囲内であり、成人において、ABO-I 移植片は緊急時のみに使用することを提唱した。

#### **Phase of Disastrous Outcome (1987 年-1992 年)**

1987 年、Rego らは、肝臓が”privileged”であるにも関わらず、ABO-I 肝移植後の超急性拒絶反応について報告した。1989 年に、Gugenhein らは、ABO-I 肝移植における超急性拒絶反応と低生着率について確認した。17 例の ABO-I 肝移植において、Gugenhein らは低生着率の原因となる免疫学的傷害を主張し、6 例の移植臓器の機能不全は抗体関連型拒絶反応が原因であることを報告した。また、ABO-I 移植片において、動脈血栓症と進行性胆管炎の発現頻度が上昇することを認めた。ABO-I 肝移植の合併症頻度増加に関する議論が続けられた。15 例の ABO-I 肝移植患者を対象とした対照比較試験において、Sanchez-Urdazpal らは、ABO-I グループで、胆管炎、胆汁漏出、細胞性拒絶反応及び肝動脈血栓症の発現頻度が上昇することを確認した。合併症が高頻度であったことから、ABO 血液型適合肝移植は一般的ではなくなり、緊急時の移植として扱われた。

#### **Phase of Inevitable Alternatives (1992 年以降)**

LDLT のドナーが、通常一等親血縁者になることから、選択肢が限られ、ABO 血液型が異なる移植片の使用が避けられない。このような状況下で、ABO-I 肝移植関連の合併症を予防するため、移植専門医は様々な革新的手法を採用せざるを得なかった。1990 年代初頭、Tokunaga ら、Renard と Andrew、及び Dunn らは、移植前後の血漿交換実施と OKT-3 投与により、小児 ABO-I 肝移植の成績を改善した。移植前後の血漿交換、脾臓摘出、及び大量免疫抑制療法により ABO-I 移植を成功させた。ABO-I 腎移植実施医師の経験より多くを学んだ。抗ドナー抗体が誘発する補体吸着及び血管内皮の傷害により、移植片血管内に微小血栓が形成され出血性壊死を発現し、これが、早期移植臓器不全の主な原因となった。播種性臓器内凝固 (DIC) は、C4d 免疫蛍光染色で確認できた。Single organ DIC を克服するため、日本の慶應大学グループの田邊らは、プロスタグランジン E<sub>1</sub>、メチルプレドニゾロン及びメシル酸ガベキサートによる門脈注入療法を開発した。プロスタグランジン E<sub>1</sub> は、血管拡張により微小循環を改善し、血小板凝集を抑制する。メシル酸ガベキサートは、たんぱく分解酵素阻害剤で、血小板凝集及び凝固因子の働きを抑制する。中村らは、胆管合併症を予防し、胆管の血流を改善するため、プロスタグランジン E<sub>1</sub> を肝動脈から注入した。2003 年、Monteiro らは、15 歳少年の緊急時 ABO-I 肝移植の際に、抗ドナー抗体産生 B 細胞を除去するため、リツキシマブ (抗 CD20 モノクローナル抗体) を投与した。川岸ら及び臼田らは、日本におけるリツキシマブ投与について

同様の報告をしている。

### 世界の LDLT における ABO 血液型不適合の最近の治療法

PubMed を用いて、英語で記載された文献を検索し、2006 年から 2009 年に世界で公表された ABO-I LDLT に関する 332 報を得た。死体からの臓器提供が限定的であり、LDLT のドナーの選択肢が家族に限定されることから、ABO-I LDLT は主に日本で行われている（表 1）。

ABO-I LDLT の治療効果は、手術前後の抗 A 抗 B 抗体価に依存する。よって、ABO-I LDLT の治療法は抗 A 抗 B 抗体の除去と低下に重点がおかれる。全ての生体肝移植患者に行われる通常の免疫抑制療法とは別に以下の治療が、ABO-I LDLT に対して行われる。

#### 血漿交換

抗 A 抗 B 抗体は、ABO-I LDLT 後の抗体関連型拒絶反応を誘発する。世界中の多くの医療機関で血漿交換、血漿ろ過又は免疫吸着により抗 A 抗 B 抗体価を低下させ、抗体関連型拒絶反応を予防するために、移植時の免疫グロブリン M と免疫グロブリン G 抗体価を 1:16 未満とする。これらの抗体価の上昇は移植後早期の拒絶反応と関連することから、1:16 に維持される。血漿交換は、拒絶反応を予防するために抗体を処理する最も効果的な方法である。

#### 脾臓摘出

脾臓は、B リンパ球が分化する場所である。ABO-I LDLT における脾臓摘出の目的は、ABO 抗原に対する新たな抗原産生の供給元を除去することにある。しかし、脾臓は、末梢リンパ組織の 25% を占めるのみであり、さらに、脾臓摘出により脾臓が持つその他の免疫を損なうことになり、レシピエントの感染症発現リスクを増加させる。レシピエント年齢は、脾臓摘出を行う全ての症例で重要な制限要素となる。リツキシマブ導入後、ABO-I LDLT における脾臓摘出の意義が問われている。リツキシマブは、CD20 陽性 B 細胞を脾臓から除去するが、脾臓摘出は脾臓から CD20 陰性 B 細胞を除去するために必要である。抗 ABO 抗体反応が、リツキシマブ治療の目的である。筆者らの初期未公表データでは、脾臓摘出群と非摘出群で有意差がないことを確認している。さらに、イタリア及び韓国のプロトコールには脾臓摘出が含まれていないことが報告されている。

#### 持続注入療法

抗体関連型拒絶反応は血管内凝集素の拡散の結果であり、血管内血栓や壊死を引き起こす。肝臓内の局所血管内凝集を抑制するため、肝動脈及び門脈を通じた持続注入療法が最も重要となる。慶應グループは、プロスタグランジン E<sub>1</sub> (0.01µg/mL/分、3 週間)、メチルプレドニゾロン (125mg/日、7 日間)、及びメシル酸ガベキサート (1mg/kg/日、3 週間) を上腸間膜静脈分岐に配置したカテーテルから門脈を通して投与する持続注入療法を提唱している。大量のメチルプレドニゾロンは、この経路で投与することにより、全身性の副作用を回避できる。プロスタグランジン E<sub>1</sub> は、血管拡張と血小板凝集を抑制し、メシル酸ガベキサートはたんぱく分解酵素で、血小板凝集や凝固因子を抑制する。持続注入療法は、生存率を 22% から 60% に改善

したが、たびたび、カテーテルの二次的反応としての門脈血栓症を合併した。門脈血栓症は、脾臓摘出に伴う血小板減少や静脈還流の減少により、脾臓摘出を併用した場合に多く発現した。門脈血栓症を克服するため、2005年に京都大学病院は、脾臓摘出を行わず、吻合後の肝動脈分岐の一つにカテーテルを挿管する肝動脈注入療法を導入した。プロスタグランジン E<sub>1</sub> (0.01 $\mu$ g/mL/分、3週間) 及びメチルプレドニゾン (125mg/日、7日間) を肝動脈カテーテルから注入した。このプロトコールで、ABO-I LTの1年生存率は85%に改善し、門脈血栓症は減少した。しかし、自然発生又は抜去時にカテーテルの脱落が起こり、重篤な出血が起こる可能性があった。プロスタグランジン E<sub>1</sub>の投与は、血小板の凝集を抑制することから、出血を悪化させた。

### リツキシマブ

リツキシマブは、キメラ型のヒト抗 CD20 モノクローナル抗体であり、ABO-I LDLTに大きな改革をもたらした。CD20は分化過程のほとんどのB細胞に発現しているが、プラズマ細胞と幹細胞には発現していない。リツキシマブは、治療抵抗性のB細胞性リンパ腫に対して承認を取得しており、投与量は、375mg/m<sup>2</sup>を週1回、4週間投与である。ABO-I レシピエントの正常B細胞を除去するためには、リツキシマブの単回投与で十分だと考えられた。ABO-I 肝移植でのリツキシマブの投与時期は各医療機関で様々であり、移植15日前から7日前に投与されていた。現在、リツキシマブの薬力学に関する情報はB細胞リンパ腫に対するものである。しかし、Genbergらは、腎移植レシピエントにおけるリツキシマブの薬力学について検討した。彼らの検討では、末梢血からB細胞を完全に除去するためには、リツキシマブ単回投与(375mg/m<sup>2</sup>)で十分であることが確認された。リツキシマブ投与3日後に末梢血B細胞数の低下が確認されたが、完全な除去は3週後に認められた。いずれにしても、リツキシマブ単回投与は、リンパ節からB細胞を完全に除去するためには不十分である。除去されなかった細胞は、移植臓器の抗原に感作され活性化し、抗ABO抗体を産生する。B細胞の完全除去の重要性は、リツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>により、免疫抑制期間を2年から3年に延長することの必要性とともに検討する必要がある。逆に、移植後4週間から6週間は、抗体関連型拒絶反応に重要であり、B細胞抑制はこの期間のみに必要である。よって、リツキシマブの最適投与量は確定していない。

### ミコフェノール酸モフェチル

ミコフェノール酸モフェチルは、Bリンパ球とTリンパ球を傷害する、機能的な選択的薬剤である。リツキシマブが、抗体を産生するプラズマ細胞に対して効果がないことから、ミコフェノール酸モフェチルは、シカゴ、東北、東京、横浜及びイタリアグループで使用されているプロトコールに組み入れられている。移植前のミコフェノール酸モフェチル投与で、末梢血プラズマ細胞が除去される。

ABO-I LDLTで用いられる通常の治療法とは別に、移植後の免疫グロブリン静注(IVIG)の投与について報告されている。免疫グロブリン静注は、Fc受容体に依存するB細胞のアポトーシスを誘導し、抗体及びT細胞関連型の同種移植片傷害作用

を抑制する。日本の九州大学で行われた検討において、持続注入療法を行わず、リツキシマブ投与と血漿交換とともに IVIG を投与した場合の効果が示された。免疫グロブリン静注は、リツキシマブの作用発現までに十分な時間が取れない、緊急時 ABO-I LDLT において非常に有用である。IVIG の主要な制限要素は費用である。京都大学の ABO-I LT に対する最近のプロトコールは、リツキシマブ 300mg を移植 3 週間前に投与し、移植前の抗 ABO 抗体価を 1:16 に維持するため血漿交換を行う。免疫グロブリン静注は、ABO-I LT 後の重篤な抗体関連型拒絶反応の救援療法に使用している。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

#### <海外における教科書等>

ABO 血液型不適合肝移植の液性拒絶反応抑制に対してリツキシマブを使用することが記載されている海外の教科書等は、確認できていない。

#### <日本における教科書等>

ABO 血液型不適合移植研究会より、ABO 血液型不適合移植の新戦略（高橋公太・田中紘一編、日本医学館）が毎年発行され、日本国内における最新の ABO 血液型不適合肝移植のプロトコール等が報告されるとともに、定期的（数年おき）に ABO 血液型不適合移植を実施している医療機関にアンケート調査を行い、日本国内での現状をまとめ、その結果が報告されている。

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

#### <海外におけるガイドライン等>

ABO 血液型不適合肝移植の液性拒絶反応抑制に対してリツキシマブを使用することが記載されている海外のガイドライン等は、確認できていない。

#### <日本におけるガイドライン等>

日本国内において、ABO 血液型不適合肝移植に関わるガイドラインは存在しない。

しかしながら、前述の公表文献及び Peer-reviewed journal の総説に加え、ABO 血液型不適合移植の新戦略（高橋公太・田中紘一編、日本医学館）がまとめられている。

これらの報告より、各医療機関及び各医療機関の間で、ABO 血液型不適合肝移植時の液性拒絶反応抑制プロトコールが検討され、現在日本国内で行われている ABO 血液型不適合肝移植においては、ほぼ全例に対して液性拒絶反応抑制を目的としたリツキシマブ投与が行われている。以下に、ABO 血液型不適合生体肝移植の最近の免疫抑制プロトコールについて、具体的な内容が確認可能なプロトコールを以下に示す。

#### 1) 慶應義塾大学医学部（文献番号 23）

術前は、21日、7日前、術当日にリツキシマブ 500mg/body、1週間前より連日ミゾリビン又はミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン 5mg/day、術当日にメチルプレドニゾロン 1,000mg/body を投与し、抗ドナー血液型抗体価 128 倍以下にするため血漿交換を実施した。リツキシマブについて、抗ドナー血液型抗体価が低い症例や緊急移植症例では術前投与回数を 1 回に減らすことも試みた。

術中に脾摘を施行した。

術後は、プロスタグランジン E<sub>1</sub> (0.005~0.01 $\gamma$ )、メシル酸ガベキサート (1,000mg/day)、メチルプレドニゾロン(125mg/day→ 50mg/day) の 3 剤門注療法を 2~3 週間施行し、ステロイド(21 日以降 5~10mg/day)、ミゾリビン(200mg/day→ 21 日以降 100mg/day)、シクロスポリン(250~350ng/mL→ 21 日以降 100~150ng/mL、トラフ値)又はタクロリムス(10~20ng/mL→ 21 日以降 5~8ng/mL、トラフ値)を投与した。

また、術後の血漿交換は抗ドナー血液型抗体価が 256 倍以上となった際に実施した。

2) 京都大学 (文献番号 21)

移植術より 2 週間以上前にリツキシマブ 300mg/body を投与、術前 1 週間からミコフェノール酸モフェチル (MMF) 500mg/日の内服を開始しする。また、抗体価に応じて術前に血漿交換を 1~3 回行う。

術後門脈からメチルプレドニゾン 125mg/日を 1 週間投与する。また、術後 1 日目からタクロリムスを投与 (目標トラフ値 10~15ng/mL) し、術後 8 日目からプレドニゾロン 0.3mg/kg を内服する。ミコフェノール酸モフェチル (500mg/日) 術後も継続し、血小板数を参考に増量する。

3) 九州大学 (文献番号 25)

術前 3 週間前にリツキシマブ(375mg/m<sup>2</sup>)を投与し、術前 1 週間前からマイコフェノレート (1~3g/日) を開始する。また、血漿交換を 3 回行う。移植時の抗 A 抗 B 抗体価は 64 倍から 128 倍以下とする。

(術日に脾摘を行う。)

移植後は 3 剤併用療法(タクロリムス[移植後 12~15ng/mL、トラフ値]、マイコフェノレート[1 週間前から 1~3g/day]、ステロイド[術日以降 20mg~1g/day])を行う (2007 年~2008 年は、移植後 1 日目と 4 日目に高用量ガンマグロブリン 0.8g/kg を投与。2009 年以降は投与なし)。

4) 広島大学 (文献番号 13)

ミコフェノール酸モフェチル(2 週間又は 3 週間前より 1.5g/day→ 術日以降 1.0g/day)、CD20 モノクローナル抗体(リツキシマブ、2 週間又は 3 週間前に 375mg/m<sup>2</sup>、術日 100mg/body)、カルシニューリンインヒビター (プログラフあるいはサンディミュン、ネオラール、2 週間又は 3 週間前より 5ng/mL→ 術日以降 10~15ng/mL)、門脈局所注入(プロスタグランジン、ナファスタットモフェチル)を術日から 2 日間実施した。

C型肝炎(HCV)患者で脾臓の容量が400cm<sup>3</sup>以上であり、血小板数が5万/ $\mu$ L以下の場合にはB細胞残存の有無に関わらず脾摘を行う。それ以外の症例については、術中脾臓バイオプシーによる脾内B細胞 phenotype の解析結果に基づいて脾摘適応を判断する。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) 本邦における臨床試験成績

本邦において、リツキシマブのABO血液型不適合肝移植時の液性拒絶反応抑制に対する臨床試験は実施されていない。

また、また、臨床研究(試験)情報検索(国立保健医療科学院、<http://rctportal.niph.go.jp/search>)において、「肝臓移植」と「リツキシマブ」をキーワードに検索を行った結果、リツキシマブのABO血液型不適合肝移植時の液性拒絶反応抑制に対する臨床試験は検索できなかった。

2) 本邦における臨床使用実態

ABO血液型不適合肝移植の多くの場合、各医療機関の倫理委員会の承認のもとで移植が実施され、その免疫抑制療法の1つとして、適応外ではあるがリツキシマブを投与している。

使用実態としては、ABO血液型不適合移植研究会が定期的に集計報告を公表しており、直近の報告は2008年の調査結果である。

江川裕人. ABO血液型不適合生体肝移植2008年集計報告(文献番号3)

**ABO血液型不適合肝移植の現況**

ABO血液型不適合実施施設が1施設増え、30施設、総症例数367例になった。症例数は腎臓移植のように年々増加するのではなく、本邦全体の生体肝移植の数が減り、その影響でABO血液型不適合移植の数も減っている。

1. 解析

(1) 適応疾患

過去は小児の胆道閉鎖症が圧倒的に多かったが、最近では成人のB型肝炎、C型肝炎、肝がん、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、劇症肝炎などが増加しており、再移植症例も増加している。

(2) レシピエントの術前状態

自宅待機、入院状態、ICU管理に区分すると、自宅待機の患者数が多い、持続注入療法が導入された2000年の前後で比較すると、2000年以前はICU管理が多かったが、2000年以降は自

宅待機、入院管理の患者が増加している。これは、ABO 血液型不適合移植の成績向上とともに、待機的な手術としてよりよい状態で肝移植を受けるようになったためと考えられる。

(3) ABO 血液型不適合の血液型の組合せ

レシピエントは O 型が 197 例である。ドナーとしては AB 型が 87 例で、二重の抗原を持っている AB 型→O 型は 6 例である。

(4) 生存率

年齢群で比較すると年齢が高くなるにつれて生存率が低下している。持続乳入寮報が導入された 2000 年と、リツキシマブが広く導入された 2004 年で区切り、年齢毎に検討した時期別生存率について示す。血液型不適合の影響がないとされる 1 歳未満では 2000 年以降とそれ以前の生存率に有意差はない。手術手技の進歩によるものと考えられる。1~8 歳の群では、しだいに生存率が改善している。8~16 歳の群では、2005 年以降は 100% 生存しており、16 歳以上の群については、2005 年以降は劇的に改善している。

(5) 持続注入療法

持続注入療法について検討する。“注入療法はなにが最もよいか”について毎年議論されているが、動脈、門脈の生存率に有意差はみられない。動脈と門脈の両方から投与した症例では選択にバイアスがかかっていると考えられる。すなわち、術前の抗体価が数千倍の症例の場合では、用心して肝動脈+門脈という療法が選択されている背景が考えられる。

2. リツキシマブ

(1) 使用方法

108 例においてリツキシマブが使用され、その使用方法は術前予防のみ 77 例、術前・術後両方 19 例、術直後予防のみが 2 例、レスキュー（術後治療投与）12 例となった。術後に複数回投与する施設では、2 回投与が 9 例、3 回投与が 4 例、4 回投与が 1 例であった。

予防投与症例数の推移をみると、2004 年から増加し、2005 年がピークとなっている。2008 年は 3 月 31 日時点で 6 例となっており、2008 年末には最終的な症例数は 25 例程度と思われる。

(2) 拒絶反応との関連

臨床的な抗体関連型急性拒絶反応（AMR）は、術前投与した 98 例中 7 例で、うち 3 例が死亡している。レスキューは 12 例で行われ、臨床的 AMR に対して 7 例、残る 5 例は抗体価の急上昇に対して使用している。臨床的 AMR が起きたあとの使用では、7 例中 6 例が死亡している。すなわち、レスキューとしてのリツ

キシマブは効果がなく、術前予防投与がよいといえる。

(3) 投与期間

手術何日前の投与であるか示す。1週間以内というのはリツキシマブ導入初期の症例であり、最近では1~2週間前以内での使用が多くなっている。35日以前には、48、60、62、98日前という症例も含まれている。その理由は、手術2週間前程度に投与したが、さまざまな事情で手術を延期したというものであった。

(4) 脾摘の有無

リツキシマブを投与する際の脾摘について検討した。脾摘なしが50%、脾摘ありが45%、すでに何らかの理由で脾摘済みが4%、無回答が1例であった。タイミングは、移植時が89%を占め、術後にレスキューという症例もあった。これは、抗体価が上がったためレスキューとして行われたとのことがある。

(5) 使用量

500mg/bodyが55例と最も多く、ついで375mg/m<sup>2</sup>が9例ある。最近では300mg/bodyや250mg/bodyなど、減量が各施設で試みられている。術直後の予防投与量は500mg/bodyが2施設で、定まったプロトコールとして行われている。

(6) 副作用

各施設からの副作用報告は少なく、意外であった。血圧降下・悪寒・戦慄が1例、腎障害が1例、肺溢水が1例、白血球減少が3例となっている。このとおりであるとする、わずか5.6%の合併症ということになる。B型肝炎の再活性化や悪化については報告がなかった。

3. 16歳以上の症例におけるリツキシマブの影響

(1) 予防投与と拒絶反応、感染症との関連

液性拒絶反応は予防投与群で有意に少なかった。細胞性急性拒絶反応も少ないが、統計的有意差はない。重篤な感染症の合併との関連を検討した。細菌感染とウイルス感染は若干リツキシマブ予防投与群で多いが有意差はなく、逆に真菌感染はリツキシマブ予防投与群が有意に少ないという結果であった。

(2) 持続注入療法とリツキシマブの組合せ

持続注入療法+リツキシマブが80例、持続注入療法のみが88例、リツキシマブが1例、どちらもなしが20例であった。AMRの発症率に、持続注入療法+リツキシマブの組合せが有意に影響することが明らかになった。生存率を検討すると、リツキシマブのみの症例が1例生存しているが、これを除くと、持続注入療法+リツキシマブ、持続注入療法のみ、どちらもなしの順になっている。

持続注入療法を伴わないリツキシマブ予防投与単独症例は、全年齢で5例あった。うち3例は2005年以降に行われた6歳、7歳、7歳の小児症例である。別の見方をすると、これまで持続注入をしていなかった症例に、術後抗体価が高いのでリツキシマブを投与したと考えられる。

他の1例は、本邦初の持続注入なしでリツキシマブが術前投与された、2002年の14歳の小児である。血栓性微小血管障害(TMA)で死亡しており、それ以上の詳細は不明である。残る1例は、2007年の20歳の劇症肝炎症例で、劇症肝炎のため1週間以上前の投与は行われていない。ドナーはA型、レシピエントはO型である。術前・術後とも、抗原抗体価が2,048倍であったが、血漿交換で切り抜けて無事に担任となった。

#### まとめ

30施設において367例のABO血液型不適合肝移植が行われた。成績が向上するにつれて、安定した状態の症例に対する不適合移植が増えている。リツキシマブ予防投与は持続注入療法と併せて標準的治療法となり、感染症を増加させることなく成績向上に貢献した。

#### (6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

##### <要望効能・効果について>

リツキシマブは、B細胞性非ホジキンリンパ腫治療薬として開発された薬剤であり、ヒトB細胞表面の分化抗原であるCD20(文献番号29)を標的としたマウスとヒトのキメラ型モノクローナル抗体である(文献番号30)。

CD20抗原は、正常細胞、腫瘍細胞を問わず、pro-B細胞及び形質細胞を除くほとんど全ての成熟B細胞表面に発現しており、B細胞以外には発現していない(文献番号29)。

本剤は、CD20抗原に結合し、補体依存性細胞傷害作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)により(文献番号30-33)、B細胞を特異的に傷害し、一時的に枯渇させる(文献番号34-41)。

ABO血液型不適合生体肝移植では、ドナーの移植臓器の血管内皮細胞表面に発現しているABO血液型抗原と、レシピエントの血液中に存在する抗ドナー血液型抗体が反応することで、抗体関連型拒絶反応が発現し、移植した肝臓の機能不全及び移植した肝臓の廃絶に至る。

リツキシマブは、移植前に投与することにより、ドナー臓器中のABO血液型抗原により感作されるレシピエントのB細胞を移植前に除去し、移植後の抗体産生を抑制し、抗体関連型拒絶反応を抑制するために使用される。

移植前のリツキシマブ投与により、当該移植が成功している事例及び後方視的検討結果が報告されている。(文献番号 3, 5-28)

よって、「ABO 血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」とすることが妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

ABO 血液型不適合移植研究会の 2008 年集計報告で、移植前にリツキシマブを投与した 98 例の投与量が集計されており、500mg/body が 55 例、375mg/m<sup>2</sup> が 9 例、500mg/body 未満が 11 例、不明が 23 例であった(文献番号 3)。

現在は、500mg/body が最も一般的に用いられていると考えられるが、移植後の B 細胞回復遅延を考慮し、低用量で投与を行う医療機関もある。

ABO 血液型不適合生体肝移植における移植前の脱感作療法プロトコールは、主要な部分(薬剤、持続注入療法等)は同一であっても、医療機関や患者の状態によって投与量が変更され、現在採用されている移植前の免疫抑制プロトコールでもリツキシマブを 2 回から 3 回投与している場合もあることから(文献番号 13, 23)、最大投与量を考慮し、投与量は「リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> を 1 から 3 回投与」とすることが妥当であると考ええる。

また、リツキシマブの投与は移植前に行う必要がある。既承認の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫での検討において、リツキシマブ投与後、急速な B 細胞の減少が認められており(文献番号 34-41)、移植前の一定の時期にリツキシマブを投与することで、B 細胞の除去が図れると考える。

待機症例の ABO 血液型不適合生体肝移植では移植前に血漿交換を行うことから、血漿交換直前にリツキシマブを投与することはリツキシマブが除去され適切ではなく、一般的に血漿交換が行われる移植 1 週間前を避けて投与時期を設定する必要がある。なお、最近の各医療機関の脱感作療法プロトコールでは、移植の 1 週間前から 3 週間前に投与を行っている場合が多い(文献番号 13, 20, 21, 23, 25)。

しかしながら、緊急時の ABO 血液型不適合生体肝移植では、血漿交換療法前にリツキシマブが投与できず、移植前日又は移植当日にリツキシマブが投与される場合があり(文献番号 21)、また、待機症例でも移植当日にリツキシマブを投与する医療機関もある(文献番号 13,23)。

以上より、ABO 血液型不適合生体肝移植に対する用法・用量としては、「リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> を肝移植前及び当日に合計 1 回から 3 回投与する。」が妥当であると考ええる。

なお、この用法・用量は既承認の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する用法・用量の範囲内である。

<臨床的位置づけについて>

ABO 血液型不適合生体肝移植では、ドナーの移植臓器の血管内皮細胞表面に発現している ABO 血液型抗原と、レシピエントの血液中に存在する抗ドナー血液型抗体が反応することで、抗体関連型拒絶反応が発現し、移植した肝臓の機能不全及び移植した肝臓の廃絶に至る。

リツキシマブは、移植前に投与することにより、ドナー臓器の ABO 血液型抗原により感作されるレシピエントの B 細胞を移植前に除去し、移植後の抗体産生を抑制し、抗体関連型拒絶反応を抑制するために使用される。

現在の ABO 血液型不適合生体肝移植の脱感作療法プロトコールでは、レシピエントの血液中に存在する抗ドナー血液型抗体を血漿交換で除去するとともに、免疫抑制剤（カルシニューリン阻害剤、ミコフェノール酸モフェチル、ステロイド剤、代謝拮抗剤）により、抗ドナー血液型抗体を産生する B 細胞や免疫機能調節を担う T 細胞の活性を抑制し、またリツキシマブの標的である CD20 を発現していないプラズマ細胞を除去する（文献番号 42）。

合わせて B 細胞の分化の場所である脾臓を摘出するが、脾臓摘出のみでは、全身の B 細胞を全て除去できない可能性があることから（文献番号 27, 28）、リツキシマブにより、末梢血及びリンパ組織内の B 細胞を除去する。

ABO 血液型不適合移植研究会が 2008 年に実施した調査結果では、移植前のリツキシマブ予防投与により、リツキシマブ予防投与を行わない場合と比較して、抗体関連型拒絶反応の発現率が有意に少ないことが確認されおり（ $P=0.0002$ ）（文献番号 3）、ABO 血液型不適合生体肝移植前にリツキシマブを投与する臨床的意義は大きいと考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

ABO 血液型不適合生体肝移植に関する臨床試験は、日本はもとより海外においても実施されていない。ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/ct>) において、“rituximab”、“transplant”、“liver” をキーワードに検索を行ったところ、ABO 血液型不適合生体肝移植に対するリツキシマブの臨床試験は確認されなかった。

ABO 血液型不適合生体肝移植は、世界に先駆けて日本において発展してきたことから海外で臨床試験が行われる可能性は、現在のところ低いと考えられ、現在利用可能な臨床試験は存在しない。

また、日本において、ABO 血液型不適合生体肝移植実施患者が少ないことから、比較臨床試験はもとより臨床試験を実施することは困難であると考えられる。

よって、各医療機関のデータを集積して行う後方視的検討が、唯一実施可能であると考えられる。

## 5. 備考

<その他>

### 1) 推定患者数

ABO血液型不適合移植研究会の2008年集計報告では、1991年から2008年の18年間で367例のABO血液型不適合肝移植が行われ、平均すると年間約20例と推定される（文献番号3）。

一方、日本移植学会からの報告によると、2009年の生体肝移植患者は464人であり、2000年から2009年の9年間の平均では460人/年と推定される（文献番号1）。なお、日本移植学会の推計では、肝移植適応患者数（概算）は2000人と推定されており（文献番号1）、潜在的な患者数を示していると考えられる。

ABO血液型不適合肝移植は生体肝移植の約20%<sup>\*1</sup>から30%（文献番号21）に実施されていると考えられることから、対象患者は90人から140人（460人/年の20%から30%）と見込まれ、また、日本移植学会の肝移植適応患者数（概算）によると約400人の潜在的な患者がいると考えられる。

\*1 慶應義塾大学 17% : ABO不適合24例 / 生体肝移植140例（文献番号43）  
19% : ABO不適合18例（成人） / 生体肝移植93例（成人）（文献番号23）

## 6. 参考文献一覧

1. 日本移植学会編. ファクトブック2010. Available from:  
<http://www.asas.or.jp/jst/pdf/fact2010.pdf> [cited 2011 September 9]
2. 移植に関するデータ: 日本臓器移植ネットワーク. Available from:  
<http://www.jotnw.or.jp/datafile/index.html> [cited 2011 September 13]
3. 江川裕人. ABO血液型不適合生体肝移植2008年集計. 高橋公太・田中紘一編 ABO血液型不適合移植の新戦略-2009. 日本医学館、東京. 2009, p.18-24.
4. 臓器移植について 肝臓: 日本臓器移植ネットワーク. Available from:  
[http://www.jotnw.or.jp/transplant/about\\_liver.html](http://www.jotnw.or.jp/transplant/about_liver.html) [cited 2011 September 13]
5. Monteiro I, McLoughlin LM, Fisher A, et al. Rituximab with plasmapheresis and splenectomy in ABO- incompatible liver transplantation. Transplantation. 2003; 76: 1648-1649.

6. Bobreg KM, Foss A, Midtvedt K et al. ABO-incompatible deceased donor liver transplantation with the use of antigen-specific immunoadsorption and anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Transplant*. 2006; 20: 265-268.
7. Skogsberg U, Breimer ME, Friman S et al. Adult ABO-incompatible liver transplantation, using A<sub>2</sub> and B donors. *Xenotransplantation*. 2006; 12: 154-159.
8. Kim B.-W, Park Y.-K, Kim Y.-B et al. Effects and problems of adult ABO-incompatible living donor liver transplantation using protocol of plasma exchange, intra-arterial infusion therapy, and anti-CD20 monoclonal antibody without splenectomy: case reports of initial experiences and results in Korea. *Transplantation Proceedings*. 2008; 40: 3772-3777.
9. Song GW, Lee SG, Hwang S, et al. Dual living donor liver transplantation with ABO-incompatible and ABO-compatible grafts to overcome small-for-size graft and ABO blood group barrier. *Liver Transpl*. 2010; 16(4): 491-498.
10. Usui M, Isaji S, Mizuno S et al. Experiences and problems pre-operative anti-CD20 monoclonal antibody infusion therapy with splenectomy and plasma exchange for ABO-incompatible living-donor liver transplantation. *Clin Transplantation*. 2007; 21: 24-31.
11. Matsuno N, Iwamoto H, Nakamura Y et al. ABO-Incompatible Adult Living Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Transplantation Proceedings. 2008; 40: 2497-2500.
12. Shimoda M, Marubashi S, Dono K, et al. ABO-incompatible adult liver transplantation when the anti-ABO antibody titer is high. *Hepatogastroenterology*. 2009; 56(93): 1174-1177.
13. 五十嵐友香、伊禮俊充、井手健太郎 他. 当科における ABO 血液型不適合肝移植 8 例の報告. 高橋公太・田中紘一編 ABO 血液型不適合移植の新戦略・2009. 日本医学館、東京. 2009, p.78-83.
14. Kawaguchi Y, Tashiro H, Amano H, et al. ABO-blood type incompatible living donor liver transplantation in a patient with Budd-Chiari Syndrome secondary to essential thrombocythemia. *Hepatol Res*. 2009; 39(5): 520-524
15. Kawagishi N, Satoh K, Enomoto Y, et al. New strategy for ABO-incompatible living donor liver transplantation with anti-CD20 antibody (rituximab) and plasma exchange. *Transplant Proc*. 2005; 37(2): 1205-1206.
16. Usuda M, Fujimori K, Koyamada N et al. Successful use of anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for ABO-incompatible living-related liver transplantation. *Transplantation*. 2005; 79: 12-16.
17. Kawagishi N, Takeda I, Miyagi S et al. Long-term outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation: a single-center experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009; 16: 468-472.
18. Yoshizawa A, Sakamoto S, Ogawa K et al. New protocol of immunosuppression for

- liver transplantation across ABO barrier: the use of rituximab, hepatic arterial infusion, and preservation of spleen. *Transplantation Proceedings*. 2005; 37: 1718-1719.
19. Kozaki K, Egawa H, Ueda M et al. The Role of Apheresis Therapy for ABO Incompatible Living Donor Liver Transplantation: The Kyoto University Experience. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2006; 10: 441-448.
  20. 尾池文隆、江川裕人、小倉靖弘 他. 京都大学における ABO 血液型不適合肝移植の経験と今後の展望. 高橋公太・田中紘一編 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010. 日本医学館、東京. 2010, p.52-59.
  21. 森章、尾池文隆、小倉靖弘 他. 京都大学における ABO 血液型不適合成人生体肝移植の現況とあらたな工夫. 高橋公太・田中紘一編 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2011. 日本医学館、東京. 2011, p.57-61.
  22. Yamada Y, Hoshino K, Morikawa Y, et al. Successful liver transplantation across the ABO incompatibility barrier in 6 cases of biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2006; 41(12): 1976-1979.
  23. 大島剛、田辺稔、河地茂行 他. 慶應義塾大学における ABO 血液型不適合生体肝移植の現況とあらたな工夫. 高橋公太・田中紘一編 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2011. 日本医学館、東京. 2011, p.62-67.
  24. Ikegami T, Taketomi A, Soejima Y et al. Rituximab, IVIG, and plasma exchange without graft local infusion treatment: a new protocol in ABO incompatible living donor liver transplantation. *Transplantation*. 2009; 88: 303-307.
  25. 池上徹、武富紹信、副島雄二 他. 門脈・動脈注入療法を用いない新しい ABO 血液型不適合肝移植. 高橋公太・田中紘一編 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010. 日本医学館、東京. 2010, 47-51.
  26. Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. *Hepatology*. 2008; 47(1): 143-152.
  27. Tanabe M, Kawachi S, Obara H, et al. Current progress in ABO-incompatible liver transplantation. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40(10): 943-949.
  28. Raut V, Uemoto S. Management of ABO-incompatible living-donor liver transplantation: past and present trends. *Surg Today*. 2011; 41(3): 317-322.
  29. Zhou L-J, Tedder TF: CD20 Workshop panel Report, in Schlossman SF, Boumsell L, Gilks W, et al(eds); *Leucocyte Typing V. White Cell Differentiation Antigens*. Oxford, United Kingdom, Oxford University 1995. p.511-514.
  30. Reff ME, Carner K, Chambers KS et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994; 83(2): 435-445.
  31. Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood*. 1998; 91: 1644-1652.
  32. Taji H, Kagami Y, Okada Y et al. Growth inhibition of CD20-positive B lymphoma cell lines by IDEC-C2B8 anti-CD20 monoclonal antibody. *Jpn J Cancer Res*. 1998;

- 89: 748-756.
33. Clynes RA, Towers TL, Presta LG et al. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med.* 2000; 6: 443-446.
  34. Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M et al. Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. *Ann Oncol.* 2002; 13: 928-943.
  35. Maloney DG, Grillo-López AJ, Bodkin DJ et al. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 3266-3274.
  36. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997; 90: 2188-2195.
  37. Tobinai K, Kobayashi Y, Narabayashi M et al. Feasibility and pharmacokinetic study of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab) in relapsed B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 1998; 9: 527-534.
  38. Piro LD, White CA, Grillo-López et al. Extended Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 1999; 10: 655-661.
  39. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 2825-2833.
  40. Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 317-324.
  41. Tobinai K, Igarashi T, Itoh K et al. Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2004; 15: 821-830.
  42. 大段秀樹、伊禮俊充、五十嵐友香. ABO 血液型不適合肝移植の免疫抑制療法. 高橋公太・田中紘一編 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010. 日本医学館、東京. 2010, p.35-39.
  43. 篠田昌宏、田辺稔、河地茂行 他. 当科における成人 ABO 血液型不適合生体肝移植の門注療法を中心とした免疫抑制療法. 高橋公太・田中紘一編 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2009. 日本医学館、東京. 2009, p.68-72.

