

16. The Cancer of the Liver Italian Program Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology*. 1998;28:751-755.
17. Koike Y, Shiratori Y, Sato S, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients. *Cancer*. 2001;91:561-569.
18. Yamashita F, Tanaka M, Satomura S, Tanikawa K. Prognostic significance of Lens culinaris agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein in small hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology*. 1996;111:996-1001.
19. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology*. 1999;29:62-67.
20. Lai EC, You KT, Ng IO, Shek TW. The pathological basis of resection margin for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 1993;17:786-90.
21. Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:963-967.
22. Tsai TJ, Chau GY, Lui WY, et al. Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2000;127:603-608.
23. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:1527-1536.
24. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19:329-338.
25. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol*. 2003;38:207-215.

肝移植により変貌を遂げた肝臓病診療

市田 隆文

順天堂大学医学部消化器内科

Newly Development of Medical Care for Liver Diseases After the Clinical Establishment of Liver Transplantation

Takafumi ICHIDA

*Department of Gastroenterology
Juntendo University School of Medicine*

Abstract

Corresponding with the development of liver transplantation, revolutionary progression of medical care for the various liver diseases was emphasized. One particular event is to know the prognosis and estimation of the survival of the patient objectively. And indication of a liver transplant treatment for fulminant hepatic failure increased in clinical. Furthermore, chronic hepatic insufficiency of irreversible was saved life of by liver transplantation as well as hepatocellular carcinoma. In addition, intractable hepatic disease will be elucidated by research of recurrent primary disease after liver transplant such as primary biliary cirrhosis. Now the magnitude is faced to whether hepatitis B and hepatitis C positive liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma could be managed by liver transplantation.

Key words: Living donor liver transplantation, viral liver disease, hepatocellular carcinoma, fulminant hepatic failure

はじめに

肝移植医療の定着に連れて、従来の肝臓病診療の常識が覆されたり、不可能であろうと考えられ

た病態解明が可能に成ってきた。単に臓器を取り替え、その生存率を高める状況から、肝移植に関わる病態の解明が難治性疾患をはじめとする肝疾患の病態解明に深く関わる事が判明してきた。

Reprint requests to: Takafumi ICHIDA
Department of Gastroenterology
Juntendo University School of Medicine
2-1-1 Hongou Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8421 Japan

別刷請求先：
〒113-8421 東京都文京区本郷二丁目一番一号
順天堂大学医学部消化器内科 市田隆文

$9.57 \times \log \text{ creatinine mg/dL} + 3.78 \times \log$
 $\text{bilirubin mg/dL} + 11.20 \times \log$
 $\text{INR} + \text{etiology (0; cholestatic and alcohol, 1; otherwise)}$
 (www.mayo.edu/int-med/gi/model/mayomodl.htm)

図1 MELD スコア

本稿ではそれら項目に関して概説する。

1. 客観的に患者の予後、予測を知ることが重要になってきた。

末期肝硬変(1)に対する生体肝移植(2)には幾つかの問題点がある。その中でも術前の問題としては肝移植の適応時期である。従来から生体肝移植の場合も脳死肝移植と同様にCP(Child-Pugh)スコアを用いた医学的緊急度を参考に肝移植の順位付けを行ってきた。最近ではさらにその中でも3ヶ月以内の予後を推測するMELD(Model of end liver disease)スコアが評価され、今日ではUNOS(United nation of organ sharing)を初めとする肝移植候補者の順番の決定に重要な役割を演ずるようになってきた。そこで、Waiting listの脳死肝移植candidateの死亡率増加に伴う適切な順位の再構築として生まれたMELDスコア(図1)が果たして生体肝移植において、肝移植の時期決定に重要な役割を演じるか否かを、自験例35例でCPスコアと比較検討し、末期肝硬変に対する生体肝移植の適応時期を検証した。

その結果、原発性胆汁性肝硬変とウイルス性肝硬変との間ではCPスコアはほぼ同じであるが、MELDスコアは原発性胆汁性肝硬変で有意に高値をとることが示された。米国ではMELDスコアでの平均3ヶ月死亡率は10点未満で1.9%、20点未満で6.0%、30点未満で19.6%、そして40点未満で52.6%、40点以上71.3%とされ、同様にCPスコア9点以下で4.3%、12点以下で11.2%、13点以上で40.1%と脳死肝移植での各々の分類での成績が報告されている。

この脳死肝移植の成績と自験例を比較検討すると、生体肝移植症例はCPスコアに比してMELDスコアが低い病態で生体肝移植の適応が考慮されていることが判明した。さらに、MELD

スコアの高値例では予後が比較的不良であることも見出された。すなわち、ウイルス性肝硬変は原発性胆汁性肝硬変に比して、比較的MELDスコアが低い病態で生体肝移植が施行されていた。原発性胆汁性肝硬変は肝不全末期まで血清アルブミン値や凝固系たんぱく質が良く保たれ黄疸の極期まで生体肝移植の実施が延ばされるが、ウイルス性肝硬変は非代償性状態が早期に出現し、生体肝移植の実施が比較的早期に考慮されていることを物語っている。したがって、ウイルス性肝硬変の生体肝移植の適応時期はCPスコアで12点以上を呈した場合であり、その中でもMELDスコアを経時的に計算し、高値をとるような傾向があれば直ちに実施すべきと考えられた。

2. 急性肝不全、とりわけ劇症肝不全に対する肝移植成績の向上は治療のoptionとして重要な位置を占めるようになった。

劇症肝不全に対する内科的治療法と外科的治療法との臨床成績の比較評価は、同一施設での前向き研究としては困難である。現状では厚生労働省の班研究での劇症肝炎の全国調査と、同班研究で施行した著者の研究結果ならびに日本肝移植研究会の成績を比較するしか方法はない。現時点で適切な医療形態を整えば内科的治療よりも生体肝移植の治療成績のほうが明らかに救命率の点で勝っていることが判明している。

劇症肝不全に対する内科的治療法には多くの薬剤や治療方針があるが、現在では血漿交換と血液濾過透析を中心とした治療法が主体である。このような内科的治療法を総合した治療成績をまとめると、最近では全体の救命率が49%に上昇し、特に急性型劇症肝不全で69%まで回復することが判明してきた。しかしながら亜急性型では最新の内科的治療法にもかかわらず30%と明らかに劣り、未だに亜急性型劇症肝不全が治療抵抗性の様相を呈していることが窺える。

一方、成人劇症肝不全に対する生体肝移植57例を集計すると、生体肝移植による救命率は急性型で83%、亜急性型で69%と極めて良好で、劇症肝不全症例全体では74%の高率であった。生存率は欧米の脳死肝移植と同様に最初の6ヶ月で

その生存率は低下するが、後の2, 3年生存曲線はプラトーに達し、3年生存率は急性型で84%, 亜急性型で68%, 合計73%と極めて良好であった。現在、臨床の場で用いられている劇症肝不全に対する肝移植の適応基準は日本急性肝不全研究会が1996年にまとめた基準が現在正式な脳死肝移植適応基準となっている。しかし、この適応基準も解釈により肝移植実施を遅らせることもあり、臨床の現場ではさらに簡潔な適応基準が求められている。その代表的な基準として与芝と平澤らの式が上梓されている。両者ともに内科的治療に反応せず、肝臓の萎縮を認める症例は肝臓の再生能力が欠如しているものとして肝移植の適応基準に挙げている点が特徴である。すなわち、劇症肝不全で亜急性型の多くは内科的治療にも反応することが少なく、かつ肝臓の萎縮を認める場合は肝再生の不良状態と考えて肝移植の適応とする簡潔な適応基準式である。特に、移植後の状態を見ると、死因の大半は肝移植後3ヶ月以内生じる感染症であり、その他に脳血管障害も認められる。すなわち、肝移植前の状態が悪ければ悪いほど術後にその影響を及ぼし、感染症などで不幸な転帰を取る。いずれにせよ、劇症肝不全に対する生体肝移植の成績は現時点で内科的治療法を凌駕していることが判明したが、移植時期を失することのない肝移植の実施が臨床的に極めて重要であることに間違いはない³⁾⁴⁾。

3. 難治性の肝疾患の病態解明に原疾患の再発を見ることから動物実験でなくヒト材料で行うことが可能になってきた。(原発性胆汁性肝硬変など)

難治性肝疾患の原発性胆汁性肝硬変における肝移植の問題点として病態解明に関連する事実として原発性胆汁性肝硬変が肝移植後、再発するということが挙げられる。1982年 Neuberger らが報告して以来多くの施設から血清学的指標のみならず組織学的に原発性胆汁性肝硬変の再発を示唆する報告が相次ぎ、現在でも国際的に論争になっている。これらの報告をまとめると原発性胆汁性肝硬変は脳死肝移植後約10%前後にその再発を認めるというコンセンサスが得られつつあると考え

て差し支えないであろう。一方、成人生体肝移植例を検討すると不思議なことに欧米の脳死肝移植例に比してAMAの再上昇、IgMの再上昇ならびに組織学的に特有の胆管炎の像が多く観察され、原発性胆汁性肝硬変の再発が同胞でも脳死例と生体例とではその頻度が異なることが示唆された。すなわち、親子や兄弟姉妹などの近親者をドナーとする生体肝移植では邦人の場合、脳死肝移植例に比して高率に再発するということが判明した。その理由として手術方式、免疫抑制剤の種類、人種間等が考えられるが原発性胆汁性肝硬変の傷害目標部位である胆管上皮細胞にHLAクラスII抗原が描出され、これを目標としたリンパ球傷害が最初の傷害機構と考えると生体肝移植のドナーの大半が近親者で同じHLAクラスII抗原を有することより再発の可能性を持つと考えても不思議ではない。今後、難治性肝疾患の筆頭である原発性胆汁性肝硬変の病態解明に深く関わる現象として重要な意義があると考え⁵⁾。

4. 非可逆的な慢性肝不全はもとより肝細胞癌も肝移植により救命されることが分かり、治療体系が変わった。

肝移植の外科的手技や術中術後の管理が向上しても、肝移植後の周術期死亡率は依然高率である。しかし、術後短期間で再発を免れた長期間の観察では再発例が極めて少ないことは特筆すべき点である。すなわち、ウイルス性肝細胞癌は異時性多中心性発癌であるため、一度発現した肝細胞癌は高率に他部位再発を来す高がん化状態と考えられる。したがって、肝細胞癌に対して肝移植で治療するのでなく、高がん化状態の母体ともに肝移植で治療すると考えれば理解しやすい。すなわち、初回治療での無再発生存に期待しながら内科的あるいは外科的局所制御を確実にを行い、経過観察中に予想はされたものの異時性多中心性再発を来した時が肝移植の適応を考える時期と考えるのは如何であろうか。

いずれにしても、肝細胞癌に対する肝移植を考える上で、肝細胞癌の再発を抑止することが最も重要と考える。この再発を規定する因子としては①画像上もしくは血中 micrometastasis の的確な

術前診断, ②肝移植術中の腫瘍細胞播種の予防努力と手術技術, ③免疫抑制剤の適切な使用と免疫寛容状態への誘導, ④適切な化学療法のレジメの作成, ならびに⑤B型肝炎ウイルス(HBV), C型肝炎ウイルス(HCV)に対する抗ウイルス剤, 中和抗体による prophylaxis と post transplant treatment などが考えられる⁶⁾.

5. ウイルス肝炎の再感染による新たな病態が出現してきた.

HBVは肝移植後に, その再感染により重症型肝炎の発症や肝硬変への短期間での移行を呈する. しかも, その病態は重篤でQOLは極めて悪く, 致命的な状態に陥ることが多い. その中でも, 従来のリンパ球を主体とした免疫反応による肝炎とは異なった病態が重症型肝炎と同様な病態を示し, 致命的となることが判明してきた. この病態は Fibrosing cholestatic hepatitis と称され, 臓器移植後の免疫抑制療法施行中や種々の免疫不全状態で認められ, この場合HBVの著明な増殖に関連して起こる肝不全とされている.

このため肝移植後のHBV再感染に対する予防法が確立されつつある. その代表的な方策が高価なHBs抗体含有免疫グロブリン(HBIG)とラミブジンによる prophylaxis である.

HBVの再感染予防に最初に用いられたのがHBIGである. 適切な抗体価が維持できれば, 再感染は防止可能であると思われ, 現実には高価ではあるが継続投与にてHBVの再感染から免れてQOLを損なうことなく長期生存している症例が多くある. ついで, 1995年にB型慢性肝炎に対するラミブジンの臨床効果が報告されると同時に肝移植にも prophylaxis の主要薬剤として用いられるようになった. そして, 今日ではラミブジンとHBIG併用によるHBVに対する prophylaxis が成功を収めている. すなわち, 肝移植前にラミブジン100mgから150mgを投与し, このラミブジンは継続投与のまま肝移植後にHBIGを併用することにより, 術後のHBVに対する prophylaxis が90%以上の確率で成功するようになって来た.

いずれも最近の報告で, 長期経過観察が成されていないために, 長期予後を論じることは困難で

あるが, 明らかに肝移植後の重症型肝炎などHBVの再感染が抑制されていることは事実である. したがって, 長期予後が十分期待される予防法と考え, 現時点で肝移植前のラミブジンによる priming と術後の継続投与ならびに術後のHBIGがHBs抗原陽性でHBe抗原やHBVDNA陽性例に対するもっとも有効な予防治療法と考えられる⁷⁾.

6. 今後の最大の問題点はウイルス性肝炎, とりわけ国民病としてのC型肝炎対策にこの肝移植医療をどのように取り込むかである.

HCV陽性レシピエントは長い経過を見た場合, 例えば10年から15年の経過では非HCVレシピエントに比して, 明らかに生存率が低下することがスペインのグループから報告され, さらにHCV群の死因が主にHCVの再感染に起因するとされた. すなわち, HCV陽性レシピエントが最近, 明らかにその生存率が低下しているという事実が判明した訳である. 例外的な施設を除くと, 現在ではHCV陽性レシピエントの大半は肝移植後のHCV再感染を認め, 大多数の患者で組織学的に肝炎の徴候を呈するようである. このような病態が生体肝移植を中心として発展しているわが国のHCV陽性レシピエントにも認められるか, 興味深いところである. 2003年10月に開催された日本肝臓学会シングルトップピックカンファレンスで, 中澤らはわが国のHCV陽性レシピエントの肝移植後病態をアンケート調査し, 経過観察期間の平均14ヶ月で218症例中103例(47%)にC型肝炎の再発を認め, 103例中9例がHCV再発に関連した死亡と報告し, 脳死肝移植を中心とした欧米の報告とあまり差異が無い印象を受けた.

術後, 肝硬変へ進展する頻度は5年間で20-30%と高率である. あるいは平均45ヶ月の観察で約半数が肝炎の再発を認め, 三分の一が肝硬変へ進展したとされている. そして, ドナーの年齢40歳以下と50歳以上で線維化の進展は異なり, 平均7.7年で肝硬変へ進展したレシピエントはいずれも高齢者群であったとされている. いずれにせよ, 移植後, HCV再感染を生じたレシピエントは肝硬変への進展が極めて早いことが認識され出した. このことは1990年以降, HCVレシピエン

表1 2000年以降の post transplant treatment の成績

報告者(症例数)	IFN量(回数)	リバビリン期間	ETVR	SVR	脱落/減量	
Samuel (28)	2b/3M/ (3x/w)	1000	12M	21%	16/28	
Bizollon (54)	?/3M/ (3x/w)	?	6M	26%		
Shakil (38)	?/3M (3x/w)	800	12M	18%	16/38	
Lavezzo (57)	2b/3M/ (3x/w)	800	6M	23%	17%	51%
Kornberg (15)	2b/3M/ (3x/w)	600	12M	64%	88%	2/15
Narayanan (26)	2b/3M/ (3x/w)	1000	12M	35%	23%	13/26
Wiesner (9)	2b/3M (3x/w)	600	12M	11%	?	8/ 9
Alberti (18)	?3M (3x/w)	600	12M	44%	27%	?
Ahmad (20)	2b/3-5 (3x/w)	600	12M	20%		5/20
De Vera (32)	?/1.5-3M (3x/w)	400	12M	9%		13/32
Coltler (12)	2a/3M (3x/w)	-	12M	50%	?	7/ 8

トの再移植例が増加している事実と合わせると、その事態の深刻さが理解されるであろう。このように一旦、HCVに再感染し、慢性肝炎に陥ったレシピエントは通常の慢性肝炎と異なり、肝硬変への進展が極めて早いことは驚くべき事実である。そして、この肝硬変への急速な進展の原因としてドナーの年齢の高さが示唆されている。しかし、それ程事実は単純ではないと思われる。さらなる事実の積み重ねは勿論、免疫抑制剤の種類の変遷、ウイルスの変異など調査することは極めて多い。単純に、結論を導き出すには早すぎるように思える。

上記の通り、術後ほとんどの症例でHCVの再感染が成立するという臨床事実から、如何に術前治療を施して再感染を抑えるか、再感染後は如何にウイルス治療を含めて線維化の進展を抑えるかに焦点を合わせなければならない時期に来ていると考える⁷⁾。

当初、インターフェロンの単独投与が行われたが、期待された効果は得られず、時に拒絶反応を誘発するとして多くの施設では施行されなかった。しかし、事態の重大さに気付いてから、すなわち2000年以降、盛んに臨床試験が試みられてきた(表1)⁸⁾。総て欧米の報告であるため、感染

時期の相違、ウイルスのサブタイプの違い、人種間の相違など一概に本邦での慢性肝炎や肝移植後の慢性肝炎に対する治療結果と比較検討することは困難である。そこで得られつつある結論は、インターフェロン単独療法よりインターフェロンとリバビリン併用療法の方がウイルス排除やトランスアミナーゼ値の正常化率は高率である。しかし、半数以上のレシピエントで併用療法の中止か薬剤投与量の減量などで、当初の目的を達せられずに治療を断念する症例が圧倒的に多いとされている。

HCV陽性の肝硬変に対する肝移植に関して、最近の臨床結果から以下の点に集約される。1) ほぼ100%、肝移植後にHCVは再感染する。2) 5年生存率は62%から80%である。3) 5年以内に約20%は肝硬変へ進展し、平均10年で肝硬変へ進展する。4) これらの半数は一年以内に非代償性肝硬変へ進展する。5) 時に重症型肝炎惹起やFibrosing Cholestatic Hepatitisの出現を見る。6) HCV陽性肝硬変の再移植の許可は決定していない。そして、7) PEGとリバビリンはpoorly toleratedとされている。

おわりに

肝移植医療は集学的医療の典型例として他科あるいはパラメディカルとの連携が不可欠な診療である。しかも、従来の医療とは違う新しい局面を迎えだしていることも理解できるであろう。この2004年1月1日から特掲診療料の施設基準等及びその届け出に関する手続きの取り扱いについての一部改正で診療報酬点数表改正にともない、生体肝移植の対象疾患が従来の疾患に加えて、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎の名称の追加、多発肝嚢胞、カロリー病、肝硬変（非代償期）、肝細胞癌（ミラノクライテリア遵守）が追加され、年齢の制限が撤廃された。すなわち、成人の肝疾患のほとんどが保険診療で行えることとなった。今後、益々この医療の進展を脳死肝移植と合わせて進めたいと考える。

文 献

- 1) 市田隆文：肝硬変，肝移植．別冊NHKきょうの健康 肝臓・胆のう・すい臓の病気．監修小俣政男，日本放送出版協会，東京，64-77，2003．
- 2) Ichida T, Matsunami H, Kawasaki S, Makuuchi M, Harada T, Itoh S and Asakura H: Living related donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 122: 275-276, 1995.
- 3) Ichida T: Artificial liver support system for fulminant hepatic failure as bridge — use to living donor liver transplantation. *Internal Med* 42: 920-921, 2003.
- 4) Ichida T: Dose brain damage (Hepatic encephalopathy) improved without any complication and sequellae after liver transplantation. *Internal Med* 39: 871-872, 2000.
- 5) 市田隆文：肝移植後における原疾患の再発とその対応．*肝臓* 42: 63-75, 2001.
- 6) 市田隆文：肝癌に対する肝移植．劇的な予後の改善が見込めないという立場から．*Frontiers in Gastroenterology* 7: 2002-2007, 2002.
- 7) Ichida T and Satoh Y: Prophylaxis and post-transplant treatment of viral hepatitis in living donor liver transplantation. In; *Current Issues in Liver and Small Bowel Transplantation*, Keio University International Symposia for Life Sciences and Medicine Volume 9. Edited by M Kitajima, M Shimazu, G Wakabayashi, K Hoshino, M Tanabe, S Kawauchi, Springer-Verlag, Tokyo, 62-71, 2002.
- 8) 市田隆文：C型肝炎と肝移植に関する最近の話題と問題点．*Hepatic Transplantation* 1: 2-5, 2003.

4. 原発性胆汁性肝硬変*

市田隆文 石川雅邦 渋谷智義 小川 薫**

【要旨】 原発性胆汁性肝硬変に対する脳死ならびに生体肝移植の成績は良好で、その生存率、合併症の少なさ、予後予測式の確立から肝移植への適応は比較的容易になされる。問題は長期の胆汁うっ滞による術後の骨粗鬆症と原疾患の再発である。現在までに再発による再移植例はなく、また肝硬変への進展例も少なく、ただ血清学的再発のみが認められる。組織学的再発はせいぜい10%強といわれているが、観察期間が短く原発性胆汁性肝硬変のライフスパンからみると再発に関しては、結論は出ていないと考えざるをえない。

はじめに

ウイルス肝炎による肝硬変や肝細胞癌に対する肝移植に先行して、原発性胆汁性肝硬変や原発性硬化性胆管炎など胆汁うっ滞性肝硬変が比較的容易に脳死肝移植の適応疾患として比較的初期から実施され、今日でも積極的に施行されている。その理由として、肝炎ウイルスの再罹患や肝細胞癌の再発など致命的な術後合併症が少ないこと、自己免疫性肝疾患であることより、術後の免疫抑制状態が原疾患治療の本筋である免疫抑制治療に相通じること、エビデンスとしてこの種の胆汁うっ

滞性肝硬変の成績が他の疾患に比して良好であることなどがあげられる。

わが国における成人ドナーを用いた成人生体肝移植の最初の成功例は、じつにこの原発性胆汁性肝硬変である。すなわち、生体肝移植の長期予後述べるにも、この最初の報告が世界で一番長期生存をみている症例であることを考えると、せいぜい原発性胆汁性肝硬変の生体肝移植の長期予後を検討するとしても10年あまりしかないのが現状である。その後、この成功例の報告以来、わが国で積極的に原発性胆汁性肝硬変に対する生体肝移植が実施されてきた。ところがその後、脳死肝移植で国際的論争を惹起した原発性胆汁性肝硬変の再発に関して筆者らが、旧厚生省の班会議での集積例の解析から生体肝移植の再発が脳死肝移植のそれよりも多い傾向にあることを示唆してから、再びその論争に火がついた。

本稿では、わが国の最初の成功例である原発性胆汁性肝硬変に関する長期予後に関して言及し、

キーワード：原発性胆汁性肝硬変，肝移植，再発，長期予後

* Prognosis of primary biliary cirrhosis after liver transplantation

** T. Ichida(教授), M. Ishikawa, T. Shibuya, K. Ogawa(助教授)：順天堂大学消化器内科(順天堂伊豆長岡病院)。

表1. 多変量解析による肝移植成績の関連因子

危険因子	グラフト生存(n = 28,784)		患者生存(n = 28,762)	
	OR	95%CI	OR	95%CI
レシピエントの年齢				
20歳	0.79	0.83 ~ 0.85	0.67	0.49 ~ 0.93
65歳	1.15	1.10 ~ 1.21	1.49	1.28 ~ 1.74
肝疾患				
急性肝不全	1.13	1.01 ~ 1.28	1.16	1.01 ~ 1.34
胆汁うっ滞性肝疾患	0.88	0.81 ~ 0.95	0.74	0.67 ~ 0.82
悪性腫瘍	1.25	1.08 ~ 1.45	1.33	1.12 ~ 1.58
代謝性疾患	—		1.25	1.04 ~ 1.50
冷保存期間				
2時間	0.82	0.78 ~ 0.86	0.86	0.81 ~ 0.92
20時間	1.28	1.20 ~ 1.36	1.20	1.11 ~ 1.29
ドナーの年齢				
18歳	0.89	0.81 ~ 0.98	1.00	0.90 ~ 1.12
60歳	1.13	1.06 ~ 1.20	1.10	1.02 ~ 1.19
血液型				
適合	1.14	1.03 ~ 1.26	1.21	1.07 ~ 1.36
不適合	2.09	1.73 ~ 2.53	1.56	1.22 ~ 1.98

難治性肝疾患である原発性胆汁性肝硬変の病態解明の糸口になれば今後の生体肝移植のはずみになると考え、筆者らの考えを述べることとする。

I. 長期成績

欧米の脳死肝移植ならびにわが国主体の生体肝移植の成績を検討しても、この種の胆汁うっ滞性肝硬変の予後はきわめて良好である。たとえば、多変量解析による肝移植成績の関連因子を検討したUnited Network for Organ Sharing(UNOS)のまとめをみると、主要因子としてレシピエントの年齢として20歳、60歳、対象疾患として急性肝不全、胆汁うっ滞性肝疾患、悪性腫瘍、冷保存時間として2時間、20時間、ドナーの年齢として18歳、60歳、血液型として適合、不適合をあげて、グラフト生存のオッズ率は0.79, 1.15, 1.13, 0.88, 1.25, 0.82, 1.28, 0.89, 1.13, 1.14, 2.09と対象疾患の中で原発性胆汁性肝硬変のその良好な生存率がうかがえる。その因子は若年レシピエント、若年ドナー、冷保存時間2時間に匹敵する良好な因子といえる。さらに患者生存率では、レシ

ピエントの年齢20歳に続く長期生存の重要因子とされている(表1)。したがって、現在まで積極的に行われた欧米の脳死肝移植の成績でも全例の平均以上の生存率を示しているのが理解できる。UNOSの2000年までの7年生存率は全例で67%、原発性胆汁性肝硬変で74%、European Liver Transplant Registry(ELTR)の2000年までの10年生存率は全例で61%、原発性胆汁性肝硬変で69%である¹⁾。

II. 短期成績

原発性胆汁性肝硬変の肝移植後の短期予後に関する因子は、原発性胆汁性肝硬変以外の肝疾患に対する肝移植の短期予後因子となんらかわりはない。特別、原発性胆汁性肝硬変に関する短期予後を左右する因子はないと考えて差し支えない。ただ、生存予後と異なるが、原発性胆汁性肝硬変の場合、肝移植前に長期間胆汁うっ滞状態が継続することより、骨粗鬆症の頻度が高率にみられ、しかも肝移植後、大量の副腎皮質ホルモンを含む免疫抑制薬の投与のために脊髄の圧迫骨折が認めら

表2. 原発性胆汁性肝硬変の再発に関する報告

a. 海外報告例

報告者 (国, 都市)	[年]	症例数	再発例 (%)
Esquivel (USA, Pittsburgh)	[1988]	45	0 (0)
Poulson (UK, Kings College)	[1989]	19	9 (47)
Hubscher (UK, Birmingham)	[1993]	188	13 (16)
Balan (USA, Mayo Clinic)	[1993]	60	5 (8)
Gouw (Netherland, Groningen)	[1994]	19	0 (0)
Klein (Germany, Tübingen)	[1994]	28	0 (0)
Dmitrewski (UK, Birmingham)	[1996]	27	8 (30)
Knoop (Germany, Berlin)	[1996]	47	4 (8.5)
Sebagh (France, Villejuif)	[1998]	69	6 (8.7)
Sanchez (USA, Baylor)	[2003]	156	17 (10.9)

b. 邦人例

肝移植(報告年)	AMA 陽性	IgM 上昇	再発(組織)	ALP 上昇
脳死肝移植 (1998)	2/8 (25%)	1/7 (14%)	0/6 (0%)	1/7 (14%)
生体肝移植 (1998)	7/10 (70%)	6/9 (67%)	2/6 (33%)	5/9 (56%)

れ、いわゆるQOLが低下することがある。最近では適切な薬剤投与で改善傾向にあるが、生存率、拒絶反応ばかりに目を奪われて患者の生活の質をおろそかにしてはならない重要な現象であると考ええる。

III. 再 発

1982年Neubergerら²⁾が、肝移植を受けた11例の原発性胆汁性肝硬変のうち3例が3年半から4年半のあいだに、黄疸と掻痒症と同時に抗糸粒体抗体(AMA)陽性さらには組織学的に胆汁うっ滞は認めないが、慢性非化膿性破壊性胆管炎(chronic non-suppurative destructive cholangitis: CNSDC)とリンパ球の集簇ならびに銅結合性蛋白の集積を認め、原発性胆汁性肝硬変の再発を認めたと報告した。この報告後、肝移植症例が増加に伴い、原発性胆汁性肝硬変が果たして再発するのか否か、世界各地から賛否両論の報告が続いた。これらの報告をまとめると、原発性胆汁性肝硬変は脳死肝移植後約10%前後にその再発を認めるというコンセンサスが得られつつあると考

えて差し支えないであろう。重要なことは、原発性胆汁性肝硬変の再発の根拠として血清学的マーカー、すなわちAMA、IgMならびにALPの異常再高値だけでなく、組織学的な検索による診断を中心としていることである(表2)。

2004年初頭までの、成人生体肝移植を施行した原発性胆汁性肝硬変はわが国全体で200例を超し、筆者がアンケート調査をした報告では221例のプロフィールが得られている。その中でAMAの再陽性率は77%、IgM再高値例は44%で、組織学的に再発が示唆された症例は10%であった。しかし、欧米の報告のように経過を長期間観察できた症例はいまだ少ない。すなわち、わが国における成人生体肝移植の最長生存者がいまだ11年未満であるからである^{3,4)}。そして、その生存率は欧米に比してやや低率で3年および5年生存率は69.2%であった⁵⁾ことも生体肝移植の黎明期であることと合せて、その長期予後を論じるには原発性胆汁性肝硬変のライフスパンを考えるとあまりにも短期間すぎるかもしれない。

この原発性胆汁性肝硬変の再発の原因はいまだ

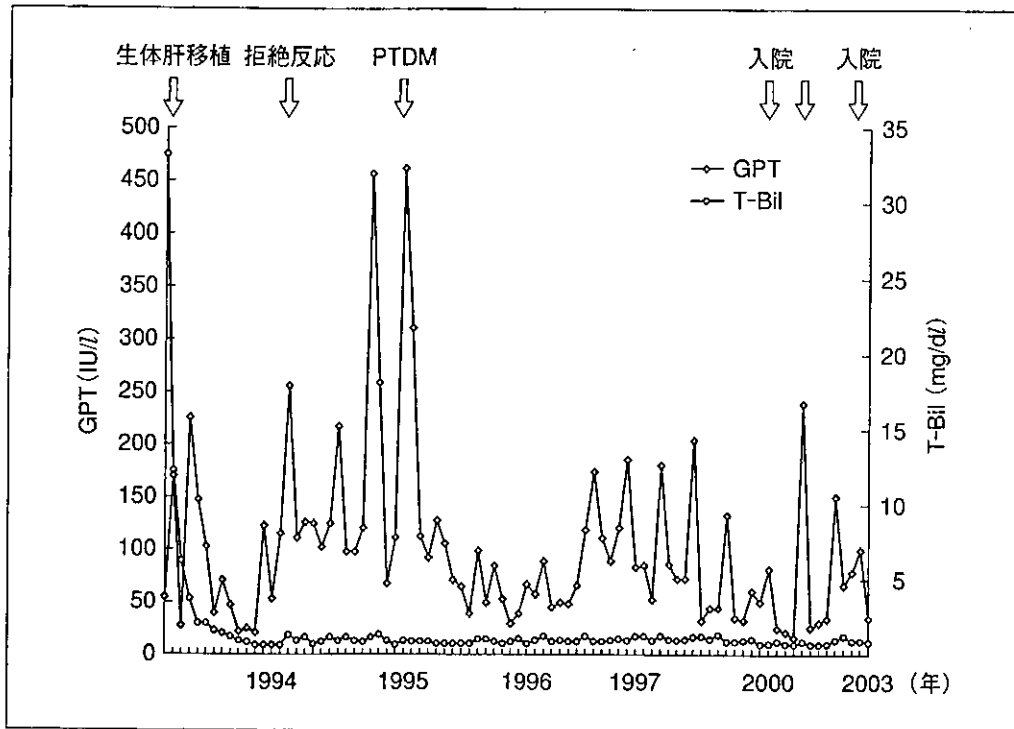


図1. 肝移植後のGPTとT-Bilの推移

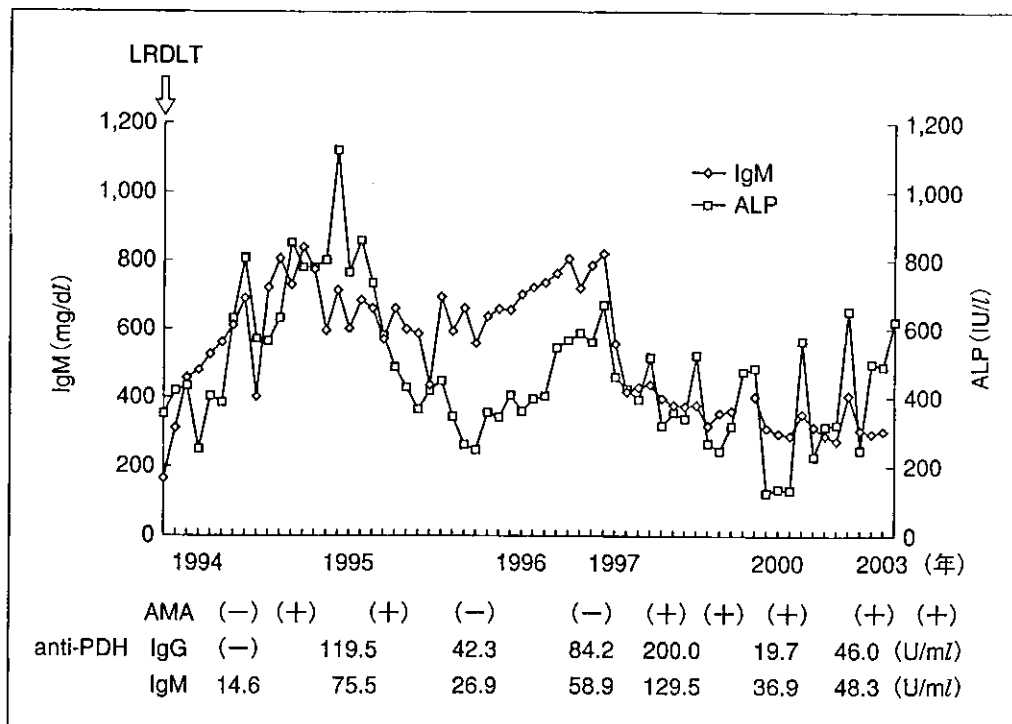
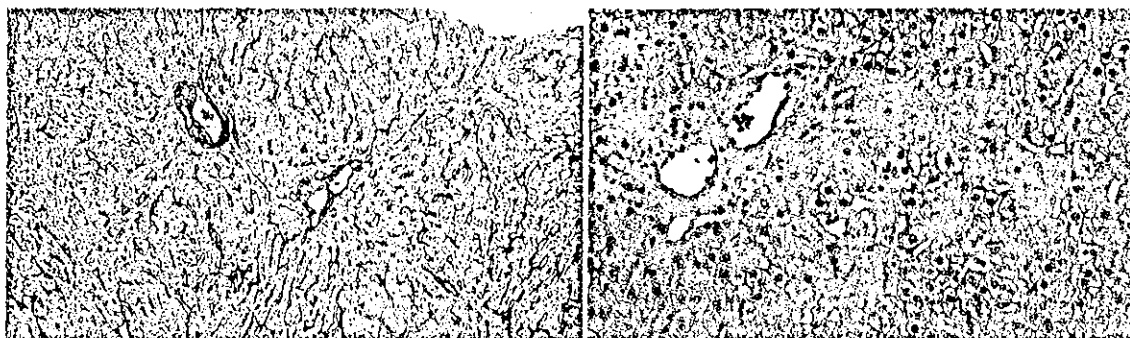


図2. 肝移植後の血清マーカーとALPの動き



a. 鍍銀染色

b. HE染色

図3. 肝移植後10年目の肝生検像(20倍)

不明確である。親子や兄弟姉妹などの近親者をドナーとする生体肝移植では邦人の場合、脳死肝移植例に比して高率に再発するという事は、過去の報告から判明した⁶⁻⁸⁾(表2)。しかしながら、いずれも無症候性でQOLはよく保たれている。

AMAならびに抗ピルビン酸脱水素酵素(anti-PDH)などの自己抗体が肝臓に特異的な自己抗体でないことや、自己免疫学的環境にある原発性胆汁性肝硬変が全身性疾患の一肝病態の表現と考えれば、肝臓を移植しても血清自己抗体が陰性にならないことは当然である。そのタイターの低下と免疫グロブリンの低値は肝移植後の免疫抑制薬による影響と考えるのが妥当であろう。したがって、原則的には肝移植後において原発性胆汁性肝硬変は再発する素因があるものと考えられるが、全例に再発がみられないところになんらかの遺伝的素因の関与も考えられる。この遺伝的素因として原発性胆汁性肝硬変と関与が考えられているのがHLA抗原である。

従来より、原発性胆汁性肝硬変とHLA抗原の関連性が強く示唆されていた。しかし、DR3に関与があるとの報告から始まり、DR8、さらにはDPB1との関連性など報告者により異なり一定の見解はないのが事実である。われわれの自験例でも原発性胆汁性肝硬変に疾患特有のDR抗原は見出されていなし、原発性胆汁性肝硬変の肝移植後の再発とHLA抗原の関連性も一定の傾向は認められていない。しかし、原発性胆汁性肝硬変の障害目標部位である胆管上皮細胞にHLAクラスII

抗原が描出され、これを目標としたリンパ球障害が最初の障害機構と考えると、生体部分肝移植例を含めたドナー肝臓に対するレシピエント側のリンパ球の動態が注目される。すなわち、HLAクラスII抗原のマッチングが拒絶反応の防止には重要であるが、一方、原発性胆汁性肝硬変の障害機構を考えると再発の可能性をもつものと考えられる。

したがって、原発性胆汁性肝硬変に特異的といわれている自己抗体よりは、むしろ筆者はHLAクラスIIのいくつかのアレルの相同性が生体肝移植例に原疾患の再発例を多く認める要因と考えている。最近の報告でも、このHLAの一致、不一致での再発率の差を論じているが明確な答えはいまだ得られていない⁹⁾。

いずれにせよ、原発性胆汁性肝硬変の肝移植後の再発に関してはおおよそ10%以上の症例で認められるがlife threateningな再発例はなく、長期予後に影響を与えているとは考えられない。しかし、再発に関する機序解明はきわめて重要で、またこの再発論争がすでに終結したような考えをもつ研究者も多いと思われるが、原発性胆汁性肝硬変の長期的な病状を考えると、もう少し謙虚にならなければならない。すなわち、原発性胆汁性肝硬変の再発を論じるにはあまりにも短期間の経過観察にすぎないということである。

IV. わが国最初の成人ドナーを用いた 生体肝移植症例^{3,4)}

原発性胆汁性肝硬変と診断されて約10年間、各種の内科的治療を受けるも、掻痒症と黄疸が出現し、1993年11月2日に長男をドナーとする成人間生体肝移植を信州大学で施行した。

生体肝移植後はシクロスポリンと副腎皮質ホルモンで経過を観察した。本年で全経過10年8ヵ月である。経過中、AMAの再陽性、IgMの再高値ならびに幾多のGPTの動揺や胆道系酵素の動揺をみたが(図1, 2)、臨床的に原発性胆汁性肝硬変の再発所見は認めなかった。生体肝移植後、3年目の肝生検所見ではCNSDCを示唆する所見があり、原発性胆汁性肝硬変の再発と診断したが、10年目の肝生検ではまったく門脈域に異常は認めなかった(図3)。これらを総合すると、血清学的には原発性胆汁性肝硬変は再発しているが、組織学的、臨床的には再発を示唆する所見はないとの結論となる。

おわりに

原発性胆汁性肝硬変は術後の再発という命題は残されているが、全体的にみてきわめて肝移植の成績が良好な疾患群である。しかし、この原発性胆汁性肝硬変は内科的には難治性疾患であり、この再発機序を探ることは病態解明の糸口になるかもしれない。貴重な臨床症例を病態解明につなげる研究心をもって診療にあたってほしい。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) 市田隆文：わが国の成人生体肝移植。日内会誌 89：164-172, 2000
- 2) Neuberger J, Portmann B, Macdougall BRG et al : Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. N Engl J Med 306 : 1-4, 1982
- 3) Ichida T, Matsunami H, Kawasaki S et al : Living related donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. Ann Intern Med 122 : 275-276, 1995
- 4) 佐藤祐一, 市田隆文, 原田 武ほか：成人間生体部分肝移植後の長期経過観察がなされた原発性胆汁性肝硬変の1例。肝臓 38 : 684-689, 1997
- 5) 市田隆文：原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植の成績と問題点。日内会誌 90 : 35-42, 2001
- 6) 市田隆文, 佐藤祐一：原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植の適応時期の再検討とその妥当性。厚生省特定疾患・難治性の肝疾患調査研究班一平成八年度研究報告, 厚生省, 東京, p62-64, 1997
- 7) 市田隆文：原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植の現状と問題点。医の歩み 185 : 244-245, 1998
- 8) 市田隆文：原発性胆汁性肝硬変の肝移植後の再発。肝・胆・膵 39 : 123-130, 1999
- 9) Sanchez EQ, Levy MF, Goldstein RM et al : The changing clinical presentation of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Transplantation 76 : 1583-1588, 2003

原発性胆汁性肝硬変，原発性硬化性胆管炎の 肝移植成績と再発問題

市田 隆文* 島田 裕慈* 石川 雅邦*
渋谷 智義* 小川 薫*

索引用語：原発性胆汁性肝硬変，原発性硬化性胆管炎，肝移植，再発，成績

1 はじめに

原発性胆汁性肝硬変や原発性硬化性胆管炎など胆汁うっ滞性肝硬変が比較的容易に脳死肝移植の適応疾患として比較的初期から実施され、今日でも肝移植の一番良い適応疾患との認識のもとに積極的に施行されている。その理由として、肝炎ウイルスの再罹患や肝細胞癌の再発など致命的な術後合併症が少ないこと、自己免疫性肝疾患であることより、術後の免疫抑制状態が原疾患治療の本筋である免疫抑制治療に相通じることと共に、エビデンスとしてこの種の胆汁うっ滞性肝硬変の成績が他の疾患に比して最も良好であることが挙げられている¹⁾。

ところが、その後、脳死肝移植で国際的論争を惹起した原発性胆汁性肝硬変の再発に関して筆者らが厚生省の班会議での集積例の解析から生体肝移植例の再発が脳死肝移植のそれよりも多い傾向にあることを示唆してか

ら、再びその論争に火が付いた。さらに、良好な経過を辿るとされている原発性硬化性胆管炎症例の再発による再移植などが行われるようになり、これら肝移植の一番良い適応疾患で、良好な成績と言われてきた両疾患の再発問題が身近な問題となってきた。

本稿では、これら疾患の成績と再発に関して筆者らの考えを述べることにする²⁾。

2 原発性胆汁性肝硬変と 原発性硬化性胆管炎の成績

欧米の脳死肝移植ならびにわが国主体の生体肝移植の成績を検討しても、この種の胆汁うっ滞性肝硬変の予後は極めて良好である。例えば、多変量解析による肝移植成績の間連因子を検討した UNOS のまとめを見ると、主要因子としてレシピエントの年齢として 20 歳，60 歳，対象疾患として急性肝不全，胆汁うっ滞性肝疾患，悪性腫瘍，冷保存時間として 2 時間，20 時間，ドナーの年齢とし

Takafumi ICHIDA et al : Clinical outcome and recurrence of both primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis after liver transplantation

*順天堂大学医学部消化器内科（順天堂伊豆長岡病院 [〒 410-2295 静岡県田方郡伊豆長岡町長岡 1129]）

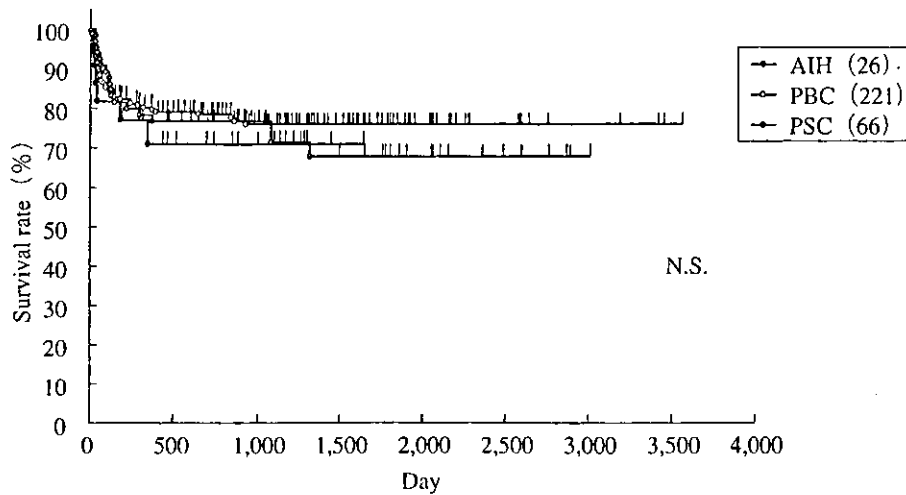


図1 わが国の生体肝移植の成績
PBC；原発性胆汁性肝硬変，PSC；原発性硬化性胆管炎，AIH；自己免疫性肝硬変

て18歳，60歳，血液型として適合，不適合を挙げて，グラフト生存のオッズ率は20歳のレシピエント，冷保存時間2時間以内に次いでこの胆汁うっ滞性肝疾患の優れたことが判明している。さらに，患者生存率では，レシピエントの年齢20歳に続く，長期生存の重要因子とされている。したがって，現在まで積極的に行われた欧米の脳死肝移植の成績でも原発性胆汁性肝硬変や原発性硬化性胆管炎は全症例の平均以上の生存率を示しているのが現状である³⁾。

3 わが国における生体肝移植の成績

わが国における生体肝移植の成績は日本肝移植研究会の報告を参照していただきたい。ここでは原発性胆汁性肝硬変と原発性硬化性胆管炎に関して報告すると，原発性胆汁性肝硬変221例，原発性硬化性胆管炎66例が生体肝移植を受けている。その生存率は約10年生存率で原発性胆汁性肝硬変77%，原発性硬化性胆管炎68%と極めて良好であった(図1)。

4 原発性胆汁性肝硬変の再発

1982年Neubergerら⁴⁾が，肝移植を受けた11例の原発性胆汁性肝硬変のうち3例が術後短期間に，黄疸と掻痒症と同時に抗糸粒体抗体(AMA)陽性さらには組織学的に非化膿性破壊性胆管炎とリンパ球の集積ならびに銅結合性蛋白の集積を認め，原発性胆汁性肝硬変の再発を認めたと報告した。その後，この原発性胆汁性肝硬変が果たして再発するか否か，世界各地から賛否両論の報告が続いた。これらの報告をまとめると原発性胆汁性肝硬変は脳死肝移植後約10%前後にその再発を認めるというコンセンサスが得られつつあると考えて差し支えないであろう。しかしながら，これらがScheuer分類Ⅳ期の肝硬変期に進行した例や，再移植した例が少ないことから，再発したとしても致命的ではないようである。むしろ重要なことは，原発性胆汁性肝硬変の血清学的マーカーの異常再高値だけでなく，組織学的な検索による診断を中心に再発診断を下していることから，難治性疾患の原発性胆汁性肝硬変の発現を目の当たりに見ていることである(表1)。動物実験でな

表1 原発性胆汁性肝硬変の再発に関する報告

報告者	国	報告年	症例数	再発例	再発率
Esquivel	(USA: Pittsburgh)	1988	45	0	(0)
Poulson	(UK: Kings College)	1989	19	9	(47%)
Hubscher	(UK: Birmingham)	1993	188	13	(16%)
Balan	(USA: Mayo Clinic)	1993	60	5	(8%)
Gouw	(Netherland: Groningen)	1994	19	0	(0)
Klein	(Germany: Tübingen)	1994	28	0	(0)
Dmitrewski	(UK: Birmingham)	1996	27	8	(30%)
Knoop	(Germany: Berlin)	1996	47	4	(8.5%)
Sebagh	(France: Villejuif)	1998	69	6	(8.7%)
Sanchez	(USA: Baylor)	2003	156	17	(10.9%)
全国調査	日本	2004	80	8	(10%)

	年	AMA 陽性	IgM 上昇	再発 (組織)	ALP 上昇
邦人脳死肝移植	1998	2/8 (25%)	1/7 (14%)	0/6 (0%)	1/7 (14%)
邦人生体肝移植	1998	7/10 (70%)	6/9 (67%)	2/6 (33%)	5/9 (56%)

く、ヒトの疾患を見ていると言うことである。これらが病態解明に繋がることは明らかである。

2004年初旬までの、成人生体肝移植を施行した原発性胆汁性肝硬変⁵⁾はわが国全体で200例を超し、筆者がアンケート調査をした報告では221例のprofileが得られている。その中でAMAの再陽性率は77%、IgM再高値例は44%で、組織学的に再発が示唆された症例は10%であった。しかし欧米の報告のように経過を長期間観察できた症例は未だ少ない。すなわち、わが国における成人生体肝移植の最長者がいまだ11年未満であるからである⁶⁾から、長期予後を論じるには原発性胆汁性肝硬変のライフスパンを考えるとあまりにも短期間過ぎるかも知れない。したがって、欧米の脳死肝移植後の再発率10%をそのままわが国の生体肝移植後の再発率に当てはめるのは、まだ時期尚早の感が歪めない。

この原発性胆汁性肝硬変の再発の原因はいまだ不明確である。親子や兄弟姉妹などの近親者をドナーとする生体肝移植では邦人の場

合、脳死肝移植例に比して高率に再発するという事は、わが国の生体肝移植の検討からある程度認められた事実である⁸⁾。

AMAなどの自己抗体が肝臓に特異的な自己抗体でないことや自己免疫学的環境にある原発性胆汁性肝硬変が全身性疾患の一肝病態の表現と考えれば、肝臓を移植しても血清自己抗体が陰性にならないことは当然である。そのタイターの低下と免疫グロブリンの低値は肝移植後の免疫抑制剤による影響と考えるのが妥当であろう。したがって、原則的には肝移植後において原発性胆汁性肝硬変は再発する素因があるものと考えられるが、全例に再発がみられないところ何らかの遺伝的素因の関与も考えられる。この遺伝的素因として原発性胆汁性肝硬変と関与が考えられているのがHLA抗原である。

この原発性胆汁性肝硬変とHLA抗原の関連性は従来より強く示唆されていた。しかし、DR3, DR8, DPB1などクラスII抗原に何らかの関連性が示唆されつつあるが一定の見解がないのが事実である。原発性胆汁性肝硬変の傷害目標部位である胆管上皮細胞に

表2 原発性硬化性胆管炎の再発に関する報告

報告者	再発の頻度	再発症期間	Risk Factor
Goss (LA)	11/127 (8.6%)	360 ~ 1,350 Day	non
Graziadei (Mayo)	24/120 (20%)		non
Jeyarajah (Baylor)	18/100 (18%)		CMV/Chronic Rejection
Miki (UK)	5/55 (9.1%)		younger patients
全国調査	11/44 (25%)		non

HLA クラス II 抗原が描出され、これを目標としたリンパ球傷害が最初の傷害機構と考えると生体部分肝移植例を含めたドナー肝臓に対するレシピエント側のリンパ球の動態が注目される。すなわち、HLA クラス II 抗原のマッチングが拒絶反応の防止には重要であるが、一方、原発性胆汁性肝硬変の傷害機構を考えると再発の可能性を持つものと考えられる。したがって原発性胆汁性肝硬変に特異的と言われている自己抗体よりはむしろ筆者は HLA クラス II のいくつかのアレルの相同性が生体肝移植例に原疾患の再発例を多く認める要因と考えている。最近の報告でも、この HLA の一致、不一致での再発率の差を論じているが明確な答えはいまだ得られていないのも事実である⁹⁾。

5 原発性硬化性胆管炎の再発

原発性硬化性胆管炎の肝移植後の問題点として挙げられることは、occult の胆管細胞癌が合併しているとその予後が極めて悪いことと、炎症性腸疾患を有する原発性硬化性胆管炎の数%が1年以内に大腸癌を有するというリスクがあることなど、悪性腫瘍との関連性を取り沙汰されている。さらにもう一つの重要な因子として原疾患の再発が挙げられる。原発性硬化性胆管炎の再発が何故に重要かという、その再発が比較的短時間で発現し、多くは再移植の対象になるからである。この原発性硬化性胆管炎の再発は9%から

20%の頻度で見受けられる¹⁰⁻¹³⁾(表2)。問題は胆道系の術後の手術合併症との鑑別や慢性拒絶との関連性である。多くの再発診断は胆管造影所見と組織学的検索から成されているため、時に診断に窮する。原発性胆汁性肝硬変のような特有な自己抗体がなく、血清学的には再発を予想することは困難である。さらに、慢性拒絶や胆管合併症との組織学的鑑別診断も時に困難である。そんな状況で二次性の胆汁うっ滞性肝硬変へ進行し、再移植となる症例が最近目立つようになってきた。その再発期間に関しては一定の傾向はなく、また再発のリスク因子としてサイトメガロウイルス感染や若年者が挙げられているが、コンセンサスは得られていないようである。欧米ではわが国と異なり高頻度に潰瘍性大腸炎を合併することが特徴的で、このためか潰瘍性大腸炎を有する原発性硬化性胆管炎に比較的高頻度に大腸癌の出現をみることがある。さらに原発性硬化性胆管炎は胆管細胞癌を併発する率が高く、またこれらを早期に発見することが困難であるために肝移植肝に見い出されることが多い。これら胆管細胞癌を併発する肝移植例は前述の大腸癌の併発と合わせて生存率の低下の要因となる。

わが国の成人原発性硬化性胆管炎に対する生体肝移植66例中、44例に胆道造影や組織学的検索が成され11例25%に臨床的に再発が認められている。この高率な再発は何に原因するのであろうか。やはり、胆管上皮細

胞をターゲットとする免疫学的異常が肝移植後も認められ、ドナーとレシピエントの胆管の太さの差異、胆管空腸吻合の逆流性胆管炎、慢性拒絶に伴う胆道への動脈 supply の低下などが複合的に生じているのかも知れないが、原発性胆汁性肝硬変のほど論争になっていない。今後、原発性硬化性胆管炎の高率な再発は原発性硬化性胆管炎の病態解明に繋がるだけにもっと問題視して、研究すべきである。

6 おわりに

原発性胆汁性肝硬変とともに原発性硬化性胆管炎の再発問題を取り上げた。症例数が少なく、あまり臨床的に問題になっていないが、実は生体肝移植例でも何例かは再移植を行うぐらいに再発例がある。原発性胆汁性肝硬変ではほとんど再移植例がないことから、この原発性硬化性胆管炎の短期再発は病態解明と合わせて注視すべきと思われる。

文 献

- 1) 市田隆文：わが国の成人生体肝移植. 日本内科学会雑誌 89 : 164-172, 2000
- 2) 市田隆文：原発性胆汁性肝硬変の肝移植後の再発. 肝胆膵 39 : 123-130, 1999
- 3) 市田隆文：原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植の成績と問題点. 日本内科学会雑誌 90 : 35-42, 2001
- 4) Neuberger J, portmann B, Macdougall BRG et al : Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. N Engl J Med 306 : 1-4, 1982
- 5) Ichida T, Matsunami H, Kawasaki S et al : Living related donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. Ann Intern Med 122 : 275-276, 1995
- 6) 佐藤祐一, 市田隆文, 原田 武, 他 : 成人間生体部分肝移植後の長期経過観察がなされた原発性胆汁性肝硬変の一例. 肝胆 38 : 684-689, 1997
- 7) 市田隆文, 佐藤祐一 : 原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植の適応時期の再検討とその妥当性. 厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班, 平成八年度. 研究報告, 1997, pp62-64
- 8) 市田隆文 : 原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植の現状と問題点. 医学の歩み 185 : 244-245, 1998
- 9) Sanchez EQ et al : The changing clinical presentation of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Transplantation 76 : 1583-1588, 2003
- 10) Gow PJ, Chapman RW : Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Liver 20 : 97-103, 2000
- 11) Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP et al : Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. Hepatology 29 : 1050-1056, 1999
- 12) Jeyarajah DR, Netto GJ, Lee SP et al : Recurrent primary sclerosing cholangitis after orthotopic liver transplantation: is chronic rejection part of the disease process? Transplantation 66 : 1300-1306, 1998
- 13) Miki C, Harrison JD, Gunson BK et al : Inflammatory bowel disease in primary sclerosing cholangitis: an analysis of patients undergoing liver transplantation. Brit J Surg 82 : 1114-1117, 1995

* * *

生体肝移植ドナーが肝不全に陥った事例の 検証と再発予防への提言

日本肝移植研究会ドナー安全対策委員会

(委員長：清澤研道，副委員長：市田隆文，委員：梅下浩司，川崎誠治，
溝上雅史，持田 智，矢永勝彦，米本昌平，特別委員：中沼安二)

Verification of Lethal Prognosis of Living Donor and Proposal for Prevention of Recidivation

Donor Safety Committee of the Japanese Liver Transplantation Society

(Kendo KIYOSAWA, Takafumi ICHIDA, Kouji UMESHITA, Seiji KAWASAKI,
Masashi MIZOKAMI, Satoshi MOCHIDA, Katsuhiko YANAGA,
Shouhei YONEMOTO and Yasuni NAKANUMA)

[Summary]

One living donor was suffering from hepatic insufficiency after donation her liver. The Japanese liver transplantation society organized donor safety committee last year and this committee took the field of this patient. In consequence, the living donor was diagnosed as non-alcoholic steatohepatitis (NASH) histologically and residual liver volume was too small (around 25% by estimation). Finally, the donor received living donor liver transplantation, but prognosis was poor.

The committee proposed the avoidance of NASH as living donor and the volume guarantee of residual donor liver as more than 30% by estimation.

Key words: 生体肝移植, ドナー, NASH, 脂肪肝

I. はじめに

わが国における生体肝移植は1989年11月に第1例目の手術が行われて以来、2003年10月までに約2,500例を越える手術件数が報告されている。この生体肝移植は当初、親から子への小児例が大半であったが、1991年頃から成人間生体肝移植が実施され始めた。成人生体肝移植の場合は小児生体肝移植と同様に、当初はドナー肝臓の左葉を用い、重篤な合併症の報告は少なかった¹⁾。しかしその後、成人例に対する生体肝移植症例数が増加するに連れて、成績向上の目

的でドナー肝臓の右葉を用いるようになってきた²⁾。この右葉ドナーの増加に伴いドナーの合併症が増加し、胆道関連、感染症関連、ドナーの残肝容積に関連する合併症などにより、ドナーの安全性は以前に比べて脅かされつつあることが指摘され始めた。さらに、2002年アメリカでドナーの死亡³⁻⁷⁾が報じられ、医学会を中心に生体肝移植のドナーの安全性を確立する指針が考慮されるのに呼応⁸⁾して、わが国においても、日本肝移植研究会がドナー安全対策委員会を設置し、同時に生体肝移植のドナー安全対策の指針を発表してきた。

そこで、2002年8月に施行した生体肝移植のドナーが肝不全に陥り、きわめて重症であるとの報告を2003年1月に担当大学から依頼を受けた本委員会は、

本報告に関する連絡先
日本肝移植研究会事務局
(〒565-0871 吹田市山田丘2-2 Tel: 06-6879-3251)

当該事例の調査に乗り出し、その原因究明とともに、すでに増加傾向にある成人例に対する生体肝移植のドナーの安全面に対する提言をまとめた。この要旨は日本肝移植研究会で発表し（日本肝移植研究会，長崎，2003年4月），報告書を提出した⁹⁾。その後，2003年5月に当該症例の死亡という転帰を踏まえてこの事例を報告し，さらなるドナーの安全を求めるべく提言としてまとめ，注意を喚起し，本委員会の責務をまっとうしたいと考え，ここに報告する。

II. 目的と方法

日本肝移植研究会（会長：門田守人 大阪大学教授）は，万が一ドナーに術後死亡ないし重篤な障害が発生した際に原因調査，対応など医学的検証を行い，安全対策を確立するためのドナー安全対策委員会を設置した（2002年7月）。そして，生体肝移植手術のドナーの安全と健康を守り手術が適正に行われるため，「生体肝提供（ドナー）手術に関する指針」を作成した（2003年1月）¹⁰⁾。さらに現在，日本肝移植研究会ではドナーの生涯にわたる経過観察が可能なシステムを構築中である。そして，その基本となる現状把握の目的で，現時点での生体肝移植ドナーの状態を把握するために緊急アンケート調査を行って，結果を公表してきた¹¹⁾。

そんな矢先，京都大学で2002年8月11日に行われた生体肝移植のドナーが術後重篤な状態に陥り，2003年1月27日ドナー自身が肝移植を受ける事態が生じた。京都大学病院肝移植チームから日本肝移植研究会ドナー安全対策委員会に対し，この事例に関して原因調査の要請があり，本委員会が活動を開始した。

2003年2月3日に第1回資料を京都大学より受理し，全委員に資料を配布し問題点を収集した。2月21日には第1回京大事例に関するドナー安全対策会議開催し，当該症例の問題点の整理と追加調査項目のリストアップ，ならびに京大病院へ訪問し聞き取り調査を行うことを決め，さらに外部委員の参加を決めた。2月27日に京大病院を訪問し（訪問者：清澤，市田，矢永），患者家族の夫と面談した。その後，3月13日と4月10日に第2回，第3回の京大事例に関するドナー安全対策会議開催し，意見を集約して日本肝移植研究会の門田会長に報告書を提出した。この報告書を中心に本事案を詳細に検討した結果を報告することとする。

なお病理学的検討は，委員で病理専門医の中沼委員

が中心に該当大学から貸し出された病理組織を検討し，その病態解明にあたった。

III. 事例の経過概略

1. 生体肝移植レシピエントの経過と第2回目生体肝移植時の状態

1983年生まれの女性で，生後まもなく胆道閉鎖症のため肝門部空腸吻合術を受け，以後胆管炎を繰り返す肝硬変に至った。1994年12月に父親をドナーとする生体肝移植（左葉グラフト，血液型一致A型→A型）を京都大学附属病院で受けた。その後，1997年8月頃にはAST，ALT値がそれぞれ1,348 IU/l，738 IU/lと上昇し，ステロイドパルス療法を受けた。さらに1998年1月頃肝障害が出現し，再びステロイドパルス療法を受けた。その後，2002年6月（19歳）には顕性黄疸が出現し，7月12日に京都大学附属病院に入院した。その際のAST値は1,014 IU/l，ALT値650 IU/l，総ビリルビン値10.4 mg/dlであり，抗平滑筋抗体80倍（+）などの出現から肝移植後の*de novo*自己免疫性肝炎と診断され，再びステロイドパルス療法を受けた。

その後，他院でステロイドパルス療法を受けていたが，7月31日にDICを発症し，黒色便も認められた。8月7日に再び京都大学附属病院に入院した際には，AST値は253 IU/l，ALT値は287 IU/lで，総ビリルビン値は28.5 mg/dlと高度黄疸を示していた。さらに，8月9日には肝性脳症Ⅲ度となり肝移植の必要性を検討した。その際に母親からドナーとしての提供の申し出があった。8月10日にはエコー上門脈血流を認めず，門脈血栓が示唆されたために，非可逆的肝障害と判断し，8月11日に母親をドナーとする2度目の生体肝移植を行った。この時のレシピエントの身長158 cmで体重は63.6 kgであった。生体肝移植は血液型不適合であり，レシピエントはA型，ドナーの母親はAB型であった。術式は中肝静脈を含む右葉グラフト（900 g）をドナーから摘出し，レシピエントに移植し，同時に脾臓の摘出を行った。

2. 生体肝移植時のドナーの状態

47歳の女性で20歳時から高血圧（腎血管性が示唆されている）の加療を受け，最近ではカルシウム拮抗剤を内服中であった。身長は160 cm，体重は75 kgであり，BMIは29.3であった。入院時の血圧は182/92 mmHgと高血圧を認めていた。一般肝機能検査ではAST 41 IU/l，ALT 50 IU/l，総コレステロール