

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
分担研究報告書

本邦における脳死肝移植の現況

研究分担者 古川 博之  
旭川医科大学 外科学講座消化器病对外科学分野

研究要旨 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者については、HARRT 療法により HIV 感染そのものによる死亡例は少なくなったが、HCV 感染症による肝不全死が注目されている。肝不全が進行した場合は肝移植が唯一の治療法であるが、HIV/HCV 重複感染者は通常の肝硬変に比べ病状の進行が速いことを受け、適応基準が変更となった。この新しい適応基準を実施していくにあたり、肝移植が適切に施行されているか検証する必要がある。2010 年 8 月から 2013 年 12 月かけて、脳死肝移植患者 149 例を対象として緊急度と疾患に関して、移植の時期によって 4 群に分類し比較分析を行った。結果として、緊急度 6 点ならびに、肝硬変を含むその他の疾患において、移植法改正直後に比べ 2011 年 4 月から 2013 年 12 月にかけて、移植機会が有意に少なくなっていることが判明した。したがって、現状では HIV/HCV 重複感染者について緊急度が 8 点、すなわち Child C になって初めて移植になる可能性が高く、救済の道が開けたことは画期的であるが、この制度を生かすためにもさらなる臓器提供の推進が必要である。

A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染者については、HARRT 療法により HIV 感染そのものによる死亡例は少なくなったが、HCV 感染症による肝不全による死亡が注目されている。これらの進行肝不全に対しては肝移植が唯一の治療法であり、その適応基準の確立は重要である。本班研究の中で HIV/HCV 重複感染者は通常の肝硬変に比べ病状の進行が速いことが判明し、昨年より登録時に緊急度を 1 ランク upgrade する適応基準に変更となった。そこで、この基準を適用した場合に、HIV/HCV 重複感染者の非代償性肝硬変の患者が肝移植を適切に受けることができるか検討を行った。

B. 研究方法

臓器移植ネットワークならびに、肝移植研究会事務局が集積している脳死肝移植患者のデータをもとに、臓器移植法改正後 2010

年 8 月から 2013 年 12 月にかけて、脳死肝移植を施行した 149 例を対象とした。うちわけは、劇症肝炎が 35 例、再移植が 25 例で肝硬変を含むその他の疾患は 89 例であった。移植の時期によって、症例を 4 群に分類した。移植法改正直後の 7 ヶ月（2010 年 8 月以降 2011 年 2 月まで）に移植を受けた患者を A 群、翌年の 9 ヶ月（2011 年 4 月から 12 月まで）に移植を受けた患者を B 群、2012 年 1 月から 12 月に移植を受けた患者を C 群、2013 年 1 月から 12 月に移植を受けた患者を D 群として、移植時の緊急度ならびに疾患について、月平均の移植症例数を比較検討した。東日本大震災が起こった 2011 年 3 月は臓器提供はなく、国全体が非常事態であったことを鑑み分析から除外した。2011 年 11 月より、緊急度の基

準が変更となり、脳死肝移植の緊急度 9 点が、劇症肝炎を 10 点に、肝硬変など慢性肝疾患の重症例を 8 点に割り振られた。A~D 群を比較する目的で、便宜上、緊急度 9 点の症例の中で劇症肝炎ならびに再移植を 10 点とし、その他の疾患を 8 点に振り分けた。統計は、群全体の比較は一元配置分散分析で、群間の比較は Turkey HSD で SPSS version 21 を用いて行った。

### C. 研究結果

A,B,C,D 群における脳死肝移植数は、39 件、37 件、41 件、39 件であり、これを月あたりの件数に換算すると、それぞれ 5.6 件、4.1 件、3.4 件、3.3 件で有意差はないが (P=0.102) 減少傾向が認められる。(表 1)

表 1 . 緊急度による症例数の変化

	症例	緊急度		
		10 点	8 点	6 点
A 群 (2010/8~ 2011/2)	39 (5.6)	7 (1.0)	10* (1.4)	22# (3.1)
B 群 (2011/4~ 2011/12)	30 (4.1)	10 (1.1)	13* (1.4)	7# (0.8)
C 群 (2012/1~ 2012/12)	41 (3.4)	20 (1.7)	15 (1.3)	6# (0.5)
D 群 (2013/1~ 2013/12)	39 (3.3)	16 (1.3)	14 (1.2)	9# (0.8)

( )内は月平均

\*2011 年 10 月までは、便宜上、緊急度 9 点を疾患に基づき 10 点と 8 点に振り分けている。

#4 群間(p=0.001); A 群 vsB 群(p=0.002), vsC 群(p=0.0001), vsD 群(p=0.001)

緊急度の分析では、緊急度 10 点ならびに 8 点で 4 群間に有意差はなかったが、緊急度 6 点については、有意差があり(p=0.0001)、各群間の分析では、B、C、D 群が A 群に比して有意に少なく、緊急度 6 点の脳死肝移植数は、2011 年 4 月以降、明らかに減少していることがわかる。

さらに、6 点のなかで、サブグループ解析を行うと、劇症肝炎と再移植は有意差がなかったが、その他の疾患で、B、C、D 群が A 群に比して有意に少なく(p=0.0001)、2011 年 4 月以降、明らかに減少しており、6 点で症例が少なくなっているのは、その他の症例の減少によるものであることがわかる。

表 2 . 疾患別による症例数の変化

	症例	疾患		
		劇症 肝炎	再移 植	その 他
A 群 (2010/8~ 2011/2)	39 (5.6)	5 (0.7)	3 (0.4)	31 <sup>†</sup> (4.4)
B 群 (2011/4~ 2011/12)	30 (4.1)	9 (1.0)	1 (0.1)	20 <sup>†</sup> (2.2)
C 群 (2012/1~ 2012/12)	41 (3.4)	10 (0.8)	12 (1.0)	19 <sup>†</sup> (1.6)
D 群 (2013/1~ 2013/12)	39 (3.3)	11 (0.9)	9 (0.8)	19 <sup>†</sup> (1.6)

( )内は月平均

<sup>†</sup>4 群間(p=0.003); A 群 vsB 群(p=0.047), vsC 群(p=0.004), vsD 群(p=0.004)

疾患別の分析では、劇症肝炎、ならびに再移植で4群間に有意差はなかったが、その他の疾患については、有意差があり、各群間の分析では、B、C、D群群がA群に比して有意に少なくなっている。(p=0.003) (表2)

#### D. 考察

HIV/HCV重複感染者では、HCV単独感染者に比して非代償期の肝硬変の予後が悪化することは海外ではすでに知られていたが、本邦のHIV/HCV重複感染者患者については、曾山らによる30例の検討によって、Child-Pugh分類ではAが90%であるにもかかわらず、CTでは37%に肝硬変を、57%に脾腫を、27%に静脈瘤を認めていることが判明し、これら患者においては、肝線維化が加速している可能性が示唆された。また、HARRT治療薬であるDidanosineが肝線維症を悪化させる一因であることが判明しており、これらのことから、HIV/HCV重複感染者患者については、早期に肝移植の待機リストに登録することが重要である。以上のことから、本研究班より脳死肝移植適応委員会に働きかけ、HIV/HCV重複感染者については、現行の脳死肝移植の緊急度をupgradeすることが決定し、緊急度6点が8点に、3点が6点にそれぞれupgradeされることが決定している。

こうした中、HIV/HCV重複感染者が実際、脳死肝移植の待機患者として登録された場合にタイミングよく移植にいたることができるかどうかを検証しておく必要がある。結果で示すように、臓器移植法改正直後の2010年8月から2011年2月までは、脳死肝移植も月平均5.6例が行われていたが、2013年は月平均3.4例、2013年には3.3例と有意差はないものの低下がみられている。緊急度の観点から臓器移植法施行

直後から2013年末までを4期に分けて比較した結果、緊急度10点や8点(2011年10月以前は9点)については、ほぼ変わりなくそれぞれ月平均1.33例、1.30例の移植が行われているが、緊急度6点に関しては、2010年8月から2011年2月までが月平均3.14例と比較的多く行われているものの、それ以後から2013年末にいたるまでは、0.50から0.78例と低下しており、特に、肝硬変を含むその他の疾患に顕著であり、緊急度6点で登録している場合には、ほとんど肝移植は望めないことになる。また、疾患別での検討においても、劇症肝炎例では、月平均0.9例と安定しているものの、再移植症例については0.1例から1.0例まで時期によるばらつきがある。肝心のその他の疾患では、臓器移植法改正直後が月平均4.43件(A群)であったのに対して、その後は時の経過とともに、2.22件(B群)、1.58件(C群)、1.58件(D群)と低下を示している。

このように、緊急度6点で肝硬変などその他の疾患の場合には、臓器の提供が優位に少なくなることが判明し、HIV/HCV重複感染者については、緊急度6点(Child Bの患者)については肝移植になるか可能性は極めて少なく、緊急度8点(Child Cの患者)になって、初めて肝移植になる可能性が高い。逆に言えば、一旦Child Cになれば肝移植に至る可能性が高く、HIV/HCV重複感染者に対するupgrade基準によって恩恵をうける患者が増加するともいえる。このように臓器の配分が適正に行われても、臓器提供が増加しないことには、この制度の本来の目的である緊急度6点で肝移植を受けることを達成できないわけであり、今後さらなる臓器提供の推進が必要である。

## E. 結論

臓器配分の緊急度を gradeup することで、HIV/HCV 重複感染者の非代償期肝硬変を救済するルールはできたが、臓器提供を増やすことではじめて本当の救済につながる。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ueno T, Wada M, Hoshino K, Sakamoto S, Furukawa H, Fukuzawa M. A national survey of patients with intestinal motility disorders who are potential candidates for intestinal transplantation in Japan. *Transplant Proc.* 2013;45:2029-31.
2. Sakurai T, Wada N, Takahashi Y, Ichikawa A, Ikuta A, Furumaki H, Hui SP, Jin S, Takeda S, Fuda H, Fujikawa M, Shimizu C, Nagasaka H, Furukawa H, Kobayashi S, Chiba H. Immunological detection of large oxidized lipoproteins in hypertriglyceridemic serum. *Ann Clin Biochem.* 2013;50:465-72..
3. Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M. Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal transplant registry. *Pediatr Surg Int* 2013;29:1065-70
4. Kato K, Taniguchi M, Iwasaki Y, Sasahara K, Nagase A, Onodera K, Matsuda M, Higuchi M, Kobashi Y, Furukawa H. Computed Tomography (CT) Venography Using a Multidetector CT Prior to the Percutaneous External Jugular Vein Approach for an Implantable Venous-Access Port. *Ann Surg Oncol.* 2013 PMID: 24306665.
5. Kato K, Taniguchi M, Iwasaki Y, Sasahara K, Nagase A, Onodera K, Matsuda M, Higuchi M, Nakano M, Kobashi Y, Furukawa H. Central Venous Access via External Jugular Vein with CT-Venography Using a Multidetector Helical 16-Section CT. *J Invest Surg.* 2013 PMID: 24354389.
6. Egawa H, Nishimura K, Teramukai S, Yamamoto M, Umeshita K, Furukawa H, Uemoto S. Risk factors for alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis in Japan. *Liver Transpl.* 2013. doi: 10.1002/lt.23797 PMID: 24470014.
7. Nakahashi S, Furukawa H, Shimamura T, Todo S, Gando S. APRV in patients with atelectasis after liver transplantation. *Anaesth Intensive Care.* 2014;42:138-40.
8. Kubo S, Uemoto S, Furukawa H, Umeshita K, Tachibana D; the Japan Liver Transplantation Society. Pregnancy outcomes after living donor liver transplantation: Results from a Japanese survey. *Liver Transpl.* 2014 doi:10.1002/lt.23837. PMID: 24478123

9. Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Sata M, Tanaka E, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y. Waiting list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant allocation system. J Gastroenterol. 2014;49:324-31.

2 . 実用新案登録  
なし  
3 . その他  
なし

10. 内田浩一郎, 谷口雅彦, 今井浩二, 永生高広, 渡邊賢二, 宮本正之, 松坂俊, 鈴木和香子, 古川博之, 【肝移植-現状と展望】欧米・アジアの移植の現状, 臨床消化器内科. 2013;28(9):1217-1226, 査読なし

## 2 . 学会発表

1. Current Status of Deceased Liver Transplantation in Japan. The 66 Congress of the Polish Society of Surgeons, Warsaw POLAND, 2013.9.18-21,

2. 特別講演 「北海道における移植医療活性化への取り組み」.第 29 回東海肝移植研究会. 愛知.2013.4.5

3. ワークショップ5 「肝移植のためのチーム作り」.第 38 回日本外科系連合学会学術集会.東京.2013.6.7 特別発言

4. 教育映像セッション「肝移植手術の標準化と継承」.第 31 回日本肝移植研究会. 熊本.2013.7.5

5. 「脳死臓器移植の現状と北海道での取り組み」第 16 回東北移植研究会 .仙台市 . 2013.11.2

H . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予定を含む。)

1 . 特許取得  
なし



