

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究  
分担研究報告書

**難治性の肝・胆道疾患に対する肝移植に関する研究**

研究分担者 國土 典宏 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学 教授

研究要旨：難治性肝胆道疾患のうち、末期の病像を呈するものはしばしば肝移植が適応となる。東京大学における PBC および PSC に対する成人生体肝移植自験例を検討した。生体肝移植後の成績は何れも 5 年生存率 80%以上と概ね良好であるが、脳死ドナーの不足ははまだ解決されていない大きな問題である。本邦における脳死肝移植のさらなる発展が待たれる。

共同研究者

菅原寧彦

(東京大学医学部 人工臓器移植外科)

赤松延久

(東京大学医学部 人工臓器移植外科)

田中智大

(東京大学医学部 臓器移植医療部)

A. 研究目的

下記 2 つの疾患について、肝移植実施施設の観点から検討を行った。

原発性硬化性胆管炎(以下PSC)：PSC は、胆管周囲の慢性炎症および線維化により肝内・肝外に狭窄を来す進行性胆汁うっ滞性疾患である。進行例では予後不良なため、根治的治療として肝移植が選択肢の一つとなるが、移植術後のPSC再発によりグラフト不全を来しうる。また、日本の生体肝移植(LDLT)例114例のうち26例(27%)で再発を認め、その69%はグラフトロスに至ったと報告されている(Egawaら、2011)。そこで、当院におけるPSCに対する肝移植の現状を検討した。

原発性胆汁性肝硬変(以下PBC)：PBC は、自己免疫性胆管破壊・消失によって肝内胆汁鬱滞が持続進行し、進行例では食道静脈瘤破裂ないしは肝不全を来すなど予後不良なため、根治的治療として肝移植が選択肢の一つとなる。移植術後のPBC再発も報告されているが、その発症頻度や臨床的意義ははまだ議論の余地がある。また、再発阻止のための薬物療法(ウルソデオキ

シコール酸[UDCA]の是非や免疫抑制剤の役割など)についても未だその意義は明らかとなっていない。そこで、当院におけるPBCに対する肝移植の現状を検討した。

B. 研究方法

PSC:

(1)1996年から2014年6月までの間、PSC に対して肝移植を施行され当科でフォローされた全症例を解析の対象とした。

(2)当該症例のうち、当科でLDLTを施行した群の患者背景を検討し、その累積生存率・累積再発率について Kaplan-Meier 法を用いて解析した。また、移植後にPSCの再発を認めた症例について詳細を検討した。

(3)当院が脳死肝移植実施施設に認定された2001年以降2014年6月までの間に、当院にて肝移植適応を評価されたPSC症例の現状と経過を解析した。

PBC:

1996年から2014年6月までの間、PBC に対して肝移植を施行され当科でフォローされた全症例を解析の対象とした。

(1)移植に至った症例の移植時期別の特徴について解析した。

(2)移植後の予後(生存率・再発率)について検討を行った。

C. 研究結果

PSC:

(1) 1996年から2014年6月までに当院にて成人に対する生体肝移植は451例施行された。そのうちPSCに対してLDLTを施行された症例は16例であった。また、他院でLDLTを施行された症例、当科で脳死肝移植(DDLT)を施行された症例、海外渡航しDDLTを施行された症例が各々1例ずつ当科にてフォローされていた。

(2) 当科にてPSCに対してLDLTを施行された16例に関して、年齢の中央値は42(19-61)歳、性別は男性8例(50%)、初発症状から移植までの年数は12(2-19)年、移植時MELDスコアは20(12-30)・Mayo PSC risk scoreは3.2(1.8-3.9)であった。16例中6例(38%)に潰瘍性大腸炎の合併を認め、4例(25%)に食道静脈瘤破裂の既往があった。当該16例の移植後観察期間の中央値は9.1(3-15.2)年で、累積生存率は5年94%、10年68%であり、現在の時点では非PSC症例の生存率と差を認めていない。肝移植後のPSC再発はGraziadeiらの基準(Hepatology 1999)に基づいて診断され、16例中7例(44%)に再発を認めた。7例のうち5例が一親等の親族(母3例・父2例)からの臓器提供を受けていた。PSCの移植後無再発生存率は5年72%、10年50%であった。再発までの期間の中央値は4.4(1.1-6.1)年だった。再発した7例のうち、期間中に5例が生存(内2例が脳死肝移植待機中)、2例が死亡(1例は海外渡航し再移植後に死亡、1例は脳死肝移植待機中に死亡)していた。尚、当科で脳死肝移植を施行された1例にもPSCの再発を認めたが、現在も生存中である。

PBC:

当該期間中、PBCに対して肝移植を施行された症例は87例(生体肝移植84例、脳死肝移植3例)であった。患者背景については、女性が72%を占め、年齢は51±7歳であった。自己免疫性肝炎、肝細胞癌、HCV陽性の合併をそれぞれ4例、5例、3例に認めた。移植時のMELDスコアは19±5.9、Updated

Mayo risk scoreは9.4±1.5だった。ドナーの背景については、女性が47%を占め、年齢は35±12歳で、86%が血縁者からのドネーションであった。血液型は全例で一致または適合だった。

(1) 当科にてPBCの進行により肝移植に至った症例を、移植が施行された年代別にグループ化した[Group 1(1997-2001,n=29)、Group 2(2001-2005,n=29)1、Group 3(2006-2012,n=27)]。

3つのグループ間で、レシピエントの年齢・性別、さらにはMELD scoreやupdated Mayo risk scoreに有意差を認めなかった(p=ns)。一方で、Group 1の患者は他の2群よりも食道静脈瘤の合併率が低かった(p=0.019)。更に、過去の移植症例ほど、標準肝容積に対する摘出肝容積の比(摘出肝容積/標準肝容積比)が有意に大きく(p=0.03)、完成した肝硬変像を呈した症例(Scheuer分類IV期)の割合が低かった(p=0.03)。またUDCAの投与期間は過去の症例ほど有意に短かった(p<0.001)。摘出肝容積/標準肝容積比とUDCAの投与期間の間には負の相関を認めた(r<sup>2</sup>=0.151、p=0.001)が、UDCAの投与量との間には有意な相関関係は無かった(p=ns)。

(2) PBCに対する肝移植後の5年・10年生存率はそれぞれ88%・83%と、非PBCに対する生存率(5年82%、10年79%)と比して遜色なかった(P=0.46)。Cox hazard modelを用いた解析にて、術前の患者背景からは、肝移植後の予後に影響を及ぼす因子は抽出されなかった(何れもp=ns)。肝移植後の入院期間は平均52日だった。免疫抑制剤は、タクロリムスペース(±MMF and/or Steroid)が72例(83%)、シクロスポリンベース(同)が15例(17%)だった。フォロー期間中、30例(34%)の症例で急性拒絶反応(Biopsy-proven)を認めたが、全例が内科的治療(免疫抑制剤の追加など)により沈静化した。また、PBCの再発を認めたのは1例のみであった(移植後4.8年、Scheuer分類Stage1)。再発が確認された後、

UDCA が増量された(600mg→1200mg/日)。この1例はグラフト不全には至っておらず、フォロー終了時点で生存中だった(直近の肝生検：移植後 8.4 年、Scheuer 分類 Stage2~3)。

#### D . 考察

PSCについて、自験例を検討し、世界で初めてPSCが生体肝移植後高率に再発しうることを指摘した。PSCでは内科治療が奏功し安定した経過をたどる症例も有ることから、「移植適応時期」としての判断には慎重になるべきであると考え、積極的な生体肝移植の適応には躊躇する時期を経たが、移植し得なかった症例の予後を併せて対象とした今回の検討からは、生体肝移植のsurvival benefitが示された。

PBCについて、移植年代別の患者の特徴をパターン化しえた。PBCに対する生体肝移植の長期成績は良好であり、術前予後予測式や患者・ドナー因子が予後に及ぼす影響は認めなかった。

PBC再発を1例認めたが、フォロー終了時点で生存中であった。PBC再発に起因するグラフト不全は現時点では経験していないが、今後も慎重に経過観察が必要である。

#### E . 結論

PSC・PBC に対する生体(および脳死)肝移植の成績は良好であり、確立された治療法である。内科的治療にもかかわらず肝不全/非代償性肝硬変へ進行する症例については、救命のための肝移植が現在のところ妥当な治療である。引き続き我が国のデータを蓄積し、本邦における上記疾患の臨床的特徴や肝移植のタイミング・成績について包括的な評価を続ける必要がある。また生体肝移植でのドナーの負担は決して小さいものではなく、本邦における脳死肝移植のさらなる発展が待たれる。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tanaka T, Sugawara Y, Kokudo N. Liver transplantation and autoimmune hepatitis. *Intractable Rare Dis Res.* 2015; **4**: 33-8.
2. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Budd-Chiari syndrome and liver transplantation. *Intractable Rare Dis Res.* 2015; **4**: 24-32.
3. Akamatsu N, Sugawara Y, Nakazawa A, Nishioka Y, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Hemostatic status in liver transplantation: Association between preoperative procoagulants/anticoagulants and postoperative hemorrhaging/thrombosis. *Liver Transpl.* 2015; **21**: 258-65.
4. Akamatsu N, Sugawara Y, Nagata R, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Adult right living-donor liver transplantation with special reference to reconstruction of the middle hepatic vein. *Am J Transplant.* 2014; **14**: 2777-87.
5. Harada N, Tamura S, Sugawara Y, Togashi J, Ishizawa T, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Tanaka T, Yamashiki N, Kokudo N. Impact of donor and recipient single nucleotide polymorphisms of IL28B rs8099917 in living donor liver transplantation for hepatitis C. *PLoS One.* 2014; **9**: e90462.
6. Kawaguchi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Hamada T, Tanaka T, Ishizawa T, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Impact of early reoperation following living-donor liver transplantation on graft survival. *PLoS One.* 2014; **9**: e109731.
7. Shindoh J, Sugawara Y, Nagata R, Kaneko J, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Tanaka T,

- Kokudo N. Evaluation methods for pretransplant oncologic markers and their prognostic impacts in patient undergoing living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int.* 2014; **27**: 391-8.
8. Tanaka T, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Takazawa Y, Aoki T, Hasegawa K, Sakamoto Y, Yamashiki N, Kokudo N. Living donor liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A single center experience. *Hepatol Res.* 2014; **44**: E3-E10.
9. Tanaka T, Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Nakamura M, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Chronologic changes of explanted liver volume and the use of ursodeoxycholic acid in patients with end-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res.* 2014; **44**: 993-9.
10. Kaneko J, Sugawara Y, Yamaguchi T, Harada N, Akamatsu N, Ishizawa T, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Tamura S, Tanaka T, Kokudo N. Telaprevir-based triple therapy for hepatitis C null responders among living donor liver transplant recipients. *Biosci Trends.* 2014; **8**: 339-45.

## 2. 学会発表

田中智大、國土典宏  
PD2: データマイニングを用いた肝移植後肝細胞癌再発の新たな予測モデルの構築

田中智大、國土典宏  
WS4: 肝移植時期別にみた PBC の臨床像

田中智大、國土典宏  
WS5: 非代償性肝硬変に対する肝移植の位置づけ 脳死肝移植登録評価の現状

以上、第50回肝臓学会総会(ホテルニ

ューオータニ東京、東京、2014年5月)

赤松延久、國土典宏  
S1-6 前治療のあるミラノ基準内肝細胞癌症例に対する東京大学での肝移植成績

田中智大、國土典宏  
S3-2 肝移植後の再発 C 型肝炎に対する治療の変遷と課題

田村純人、國土典宏  
S4-3 B 型肝炎に対する生体肝移植の経験

宮田陽一、國土典宏  
WS1-8 当院での左葉グラフト選択基準と成績

長田梨比人、國土典宏  
WS2-6 東京大学における高齢ドナーからの生体肝移植の成績

金子順一、國土典宏  
WS4-3 肝不全に対する再肝移植の適応と予後

野尻佳代、國土典宏  
WS6-7 東京大学医学部附属病院における肝移植希望患者の動向

以上、第32回日本肝移植研究会(京王プラザホテル、東京、2014年7月)

菅原寧彦、國土典宏  
S6-3 脳死肝移植ドナーの基準

宮田陽一、國土典宏  
S10-4 当科における真菌感染症の早期診断と対策

田中智大、國土典宏  
S11-6 肝移植医療における消化器内科医の役割

金子順一、國土典宏  
S12-8 成人生体肝移植後の de novo がんに対するスクリーニング法と予後

赤松延久、國土典宏  
S13-5 成人生体肝移植後 CMV 感染  
に対する Pre-emptive 治療

田中智大、國土典宏  
WS3-7 C 型肝炎・肝細胞癌に対する肝  
移植：当科の経験

長田梨比人、國土典宏  
WS8-6 東京大学における劇症肝炎に対  
する肝移植の現状

以上、第 50 回日本移植学会総会(京王ブ  
ラザホテル、東京、2014 年 9 月)

G . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。)

1. 特許申請：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし