

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 2014 年 12 月かけて、脳死肝移植患者 194 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 5 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 2014 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。しかも、HIV/HCV 重複感染者の肝不全の進行は、通常の肝硬変のそれより早いことが問題であったため、この点が脳死肝移植適応委員会でも検討され、HIV/HCV 重複感染者については、緊急度点数が upgrade するころが制度化されている。しかしながら、たとえ、緊急度点数が upgrade されても、実際に脳死肝移植を受けることができる可能性については、十分な根拠がない。臓器移植法改正以降の

5 年間について脳死肝移植の可能性について検討した。

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 2014 年 12 月にかけて、脳死肝移植を受けた 194 例について、移植時の緊急度を分析して、HIV/HCV 重複感染者の非代償性肝硬変の患者の肝移植の可能性について検討した。194 例中、劇症肝不全が 53 例、再移植が 35 例で、その他の疾患は 106 例であった。時期を 5 群に分けて比較検討した。移植法改正直後の

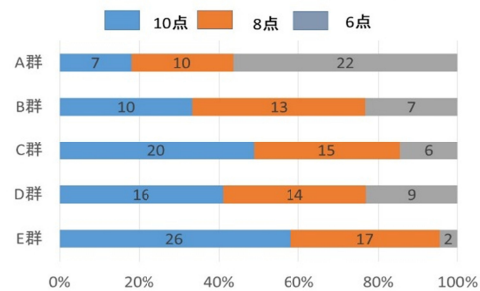
5ヶ月(2010年8月以降2011年2月まで)に肝移植を受けた患者をA群、2011年4月から12月までをB群、2012年から2014年の1月から12月までに肝移植を受けた患者をC、D、E群として、それぞれの患者の緊急度と移植の可能性について検討した。東日本大震災が起こった2011年3月は臓器提供がなく、国全体が非常事態であったことを鑑み分析から除外した。2011年11月より、それまで脳死肝移植の緊急度が9点であった疾患の劇症肝不全を10点に、肝硬変の重篤なものを8点、に分類することとなった。A~E群を比較するため、便宜上、9点の中の劇症肝炎ならびに再移植を10点に、その他の疾患を8点に振り分けて分析した。A~E群の中の緊急度や疾患の割合に関する統計はカイ二乗検定を用い、A~E群と緊急度3群比較、疾患3群の比較は、A~E群と緊急度3群の待機時間の比較は、二元配置分散分析で、それぞれの群においては、一元配置分散分析で、群間の比較はTurky HSDで行い、 $P<0.05$ を有意とした。

C. 研究結果

A~E群における脳死肝移植数は、39件、30件、41件、39件、45件であり、これを月あたりの件数に換算すると、それぞれ月平均5.6件、3.3件、3.4件、3.3件、3.8件で有意差はないが、法改正直後の7カ月に比べその後は減少傾向であったが、2014年はやや上向いている。各群を緊急度で分類してみると、図1に示すように、A群からE群へと5年を経る間に、10点が7

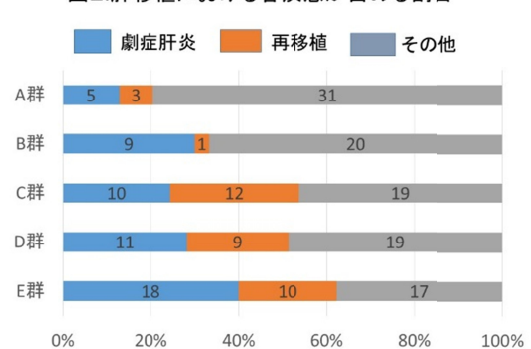
例(18%)から26例(58%)に、8点が10例(26%)から17例(38%)に、6点が22例(56%)から2例(4%)へと、10点が大幅に増加し(40%)、8点は微増(12%)、6点が激減(52%)しているのがわかる。($P<0.05$)

図1:肝移植における各緊急度が占める割合



また、疾患別においても、図2に示すように、A群からE群へと5年を経る間に、劇症肝炎が5例(13%)から18例(40%)に、再移植が3例(8%)から10例(26%)に、その他が31例(79%)から17例(38%)へと、劇症肝炎が増加し(27%)、再移植は2012年以降に増加しているが(18%)、「その他」は大幅に減少している(41%)。($P<0.05$)

図2:肝移植における各疾患が占める割合



緊急度の分析では、緊急度10点ならびに8点で5群間に有意差はなかったが、緊急度6点については、有意差があった。($p=0.0001$) 各群間の分析

では、B、C、D、E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。なお、緊急度6点は、ほとんどが劇症肝炎、再移植以外の「その他」の症例であり、6点のなかの「その他」の症例の分析でも同様の結果であった。

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)
E群 (2014/1~2014/12)	45 (3.8)	18 (1.5)	10 (0.8)	17# (1.4)

()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。

#5 群間 ($p=0.001$); A 群 vs B 群 ($p=0.002$), vs C 群($p=0.0001$), vs D 群 ($p=0.001$), vs E 群($p=0.001$)

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群がA群に比して有意に少なくなっている。
($p=0.003$)

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 [†] (4.4)
B群 (2011/4~2011/12)	30 (4.1)	9 (1.0)	1 (0.1)	20 [†] (2.2)
C群 (2012/1~2012/12)	41 (3.4)	10 (0.8)	12 (1.0)	19 [†] (1.6)
D群 (2013/1~2013/12)	39 (3.3)	11 (0.9)	9 (0.8)	19 [†] (1.6)
E群 (2014/1~2014/12)	45 (3.8)	18 (1.5)	10 (0.8)	17 [†] (1.4)

()内は月平均

[†]4 群間 ($p=0.003$); A 群 vs B 群 ($p=0.047$), vs C 群($p=0.004$), vs D 群 ($p=0.004$)

さらに、緊急度別の移植までの待機期間の中央値は、10点については、10

日前後とほぼ一定している。8点については、群によって7日から375日とかなりのばらつきが存在する。6点については、待機期間中央値がA群よりD群が有意に延長していたが(p=0.035) E群(2014年)は881.5日とほぼA~E群と同じ値にもとっている。

表3 . 緊急度による待機日数

	緊急度		
	10点	8点	6点
A群 (2010/8 ~ 2011/2)	9 (2-95 4)	7 (3-753)	908 [¶] (45-45 68)
B群 (2011/4 ~ 2011/12)	11 (2-88)	68 (10-135 8)	949 (221-217 3)
C群 (2012/1 ~ 2012/12)	13 (5-92)	375 (3-1348)	769 (571-218 7)
D群 (2013/1 ~ 2013/12)	7 (2-97 0)	238.5 (3-1933)	1799 [¶] (837-357 0)
E群 (2014/1 ~ 2014/12)	11 (4-73)	318 (2-1772)	881.5 (649-111 4)

数値は中央値、単位は日、()内は範囲

^{†5} 群間 (p=0.003); A群 vs D群 (p=0.035),

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ようやく、2014 年になって 3.8 と回復の兆しがみられる。緊急度の観点から臓器移植法施行直後から 2014 年末までを 5 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 2011 年から 2013 年にかけて 0.50 から 0.78 例と低下しており、さらに 2014 年に至っては月平均 0.17 であり、5 年間で 18 分の 1 まで低下したことになる。すなわち、その他に含まれ最も慢性肝不全の適応として多い肝硬変を有する患者が緊急度 6 点で登録している場合、HIV/HCV 重複感染者では Child B に相当するが、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 例と安定していたが 2014 年になって急増している。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。その他の疾患では、臓器移植法改正直後が月平均 4.43 件であったのに対して、その後は時とともに、2.22 件、1.58 件、1.58 件、1.42 件と低下を示している。

このように、肝硬変などその他の疾患の場合には、緊急度 6 点での脳死肝移植はほとんど望めなくなっており、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 重複感染者における upgrade によって恩恵をうける患者が増加するともいえる。

これらのことは、待機時間からも裏付けられており、2014 年のデータでは、待機日数の中央値は、緊急度 10 点で 11 日、緊急度 8 点で 315 日、緊急度 6 点で 881.5 日であり、緊急度 8 点でも中央値で 1 年近く待たなければならないことが判明した。従って、主治医は、患者が脳死肝移植を受けることができる日まで、肝不全の治療はもちろん、感染症などを起こさぬようきめ細かなケアを行っていく必要がある。

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（Child C）の患者を救済する制度は整ったが、その制度をいかに意味でも、我が国で臓器提供を増やす努力が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Furukori M, Imai K, Karasaki H, Watanabe K, Oikawa K, Miyokawa N, Taniguchi M, Furukawa H.

Clinicopathological features of small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol.* 2014 21;20:17949-54.

Kato K, Iwasaki Y, Taniguchi M, Onodera K, Matsuda M, Kawakami T, Higuchi M, Kato K, Kato Y, Furukawa H. Primary colon cancer with a high serum PIVKA-II level. *Int J Surg Case Rep.* 2015;6C:95-9.

Taniguchi M, Okizaki A, Watanabe K, Imai K, Uchida K, Einama T, Shuke N, Miyokawa N, Furukawa H. Hepatic clearance measured with (99m)Tc-GSA single-photon emission computed tomography to estimate liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2014 28;20:16714-20.

Einama T, Uchida K, Taniguchi M, Ota Y, Watanabe K, Imai K, Karasaki H, Chiba A, Oikawa K, Miyokawa N, Furukawa H. Successful curative resection of gallbladder cancer following S-1 chemotherapy: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2014;8:2443-2447.

Oura T, Yamashita K, Suzuki T, Watanabe M, Hirokata G, Wakayama K, Taniguchi M, Shimamura T, Furukawa H, Todo S. A technique for orthotopic liver

transplantation in cynomolgus monkeys. *Transplantation.* 2014 27;98:e58-60.

Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M.

Impact of intestinal transplantation for intestinal failure in Japan. *Transplant Proc.* 2014;46:2122-4.

Taniguchi M, Shimamura T, Todo S, Furukawa H. Small-for-size syndrome in living-donor liver transplantation using a left lobe graft. *Surg Today* 2014 Jun 5.

Matsuno N, Uchida K, Furukawa H. Impact of machine perfusion preservation of liver grafts from donation after cardiac death. *Transplant Proc* 2014;46:1099-103.

Taniguchi M, Furukawa H, Kawai T, Morikawa H, Morozumi K, Goto M, Kondo T, Aikawa A, Ito T, Takahara S, Nio M, Kokudo N, Uemoto S, Fukushima N, Yoshida K, Kenmochi T, Date H, Ono M, Eguchi S, Shimamura T, Mizuta K, Yoshizumi T, Ueno T. Establishment of educational program for multiorgan procurement from deceased donors. *Transplant Proc* 2014;46:1071-3.

Watanabe K, Karasaki H, Mizukami Y, Kawamoto T, Kono T, Imai K, Einama T, Taniguchi M, Kohgo Y, Furukawa H. Cyst infection of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: management of a rare complication: report of 2 cases. *Pancreas*. 2014; 43:478-81.

Kubo S, Uemoto S, Furukawa H, Umeshita K, Tachibana D; Japanese Liver Transplantation Society. Pregnancy outcomes after living donor liver transplantation: results from a Japanese survey. *Liver Transpl*. 2014;20:576-83

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.

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*. 2014; 20:298-310.

川原敏靖, 古川博之 免疫抑制療法の進歩と展開 *医学のあゆみ* 252: 820-821: 2015

2 . 学会発表

“Establishment of Educational Program in Liver Procurement with E-learning with Animation and Simulation using Large Animals” World Transplant Congress 2014, San Francisco, July 26-31, 2014

「脳死下臓器提供の推進に向けて」 第32回日本肝移植研究会 シンポジウム：日本の脳死肝移植の推進 2014年7月3日

「北海道における小児肝移植の経験」第66回北日本小児科学会 教育講演 東洋ホテル 2014年8月

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
- 2 . 実用新案登録
なし
- 3 . その他
なし