

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
分科会総括研究報告書

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、原発性硬化性胆管炎（PSC）は比較的若年者に発症し、多くは末期肝硬変に移行し肝移植が適応となる。肝移植後も移植肝に高率に原病再発が起こるうえに、最近、近親ドナーからの生体肝移植においてその頻度が極めて高率であることが報告された。東京大学における PSC に対する生体肝移植自験例を検討した。また本邦における PSC に対する肝移植の現状を把握するため、また移植後 PSC 再燃の実態を解明するための多施設共同研究を開始することとした。

共同研究者
赤松 延久 東京大学医学部人工臓器
移植外科

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。

1. 教室での原発性硬化性胆管炎（PSC）に対する肝移植症例の検討

A. 研究目的

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 に対する生体肝移植の現状を検討した。

B. 研究方法

(1) 1996 年から 2015 年 12 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

C. 研究結果

(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 472 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 22 例（4%）であった。

(2) 当科にて PSC に対して LDLT を施行された 22 例に関して、年齢の中央値は 32 (19-61) 歳、性別は男性 14 例 (64%)、初発症状から移植までの年数は 11 (1-19) 年、移植時 MELD スコアは 21 (12-37)、Mayo PSC risk score は 3.3 (1.8-4.2) であった。22 例中 8 例 (36%) に潰瘍性大腸炎の合併を認め、8 例 (36%) に食道静脈瘤破裂の既往があった。ドナーはきょうだい 9 名 (41%)、両親が 7 名 (32%)、子が 2 名 (9%)、配偶者が 2 名 (9%)、その他が 2 名であった。82% の症例で第一親等ドナーからの LDLT であった。当該 22 例の移植後観察期間の中央値は 10.1 (0.9-16) 年で、累積生存率は 5 年 92%、

10年64%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、累積再発率は5年45%、10年45%であり22例中10例（45%）に再発を認めた。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10例のうち、期間中に8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。

期間別にPSCに対するLDLT症例数をみると、1996-2000年4例、2001-2005年6例、2006-2010年3例、2011-2015年9例、と直近の5年間の症例数が最多であった。

D．考察

教室では2007年に世界に先駆けてPSC再燃がPSCに対するLDLT後に高率に起こる可能性を示唆した（Tamuraら、2007）。引き続き本邦の全国調査（Egawaら、2011）が行われ、一親等ドナーからのLDLTがPSC再燃の危険因子であることが示された。それ以降、本邦ではPSCに対するLDLTが手控えられる傾向があると思われるが、教室では一親等ドナーを容認しており、むしろ近年PSC症例数が増加していた。脳死ドナーの絶対的な数不足を考えると、当初はLDLTを手控え、脳死肝移植登録をするも、肝機能の悪化とともに、結局一親等ドナーからのLDLTに至る症例が多いことが予想される。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。

E．結論

PSCに対する生体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。

II．原発性硬化性胆管炎を罹患し肝移植を考慮、もしくは施行された患者に関する全国調査（多施設共同後ろ向き研究）

肝移植後PSC再発については、再発のリスクファクターや診断基準策定の試みはこれまでも複数なされてきているが、罹患率の低い病態であることも影響し、これまでに再発が確認された後の予後・治療法の検討についてまとまった報告は無いのが現状である。また、移植後PSC再発は比較的短期間の内にグラフト不全に至ることが知られており、再肝移植の適応となることが多いものの、既に生体移植を施行されている症例であることから、大半の症例が脳死肝移植登録を行っているのが本邦の現状であろうと思われるが、この点についてもこれまでにまとまった調査報告は無い。

そこでわれわれは生体移植後のPSC再発が本邦における特徴的な問題であることが知られるようになってからの、PSCに対する肝移植（およびその適応検討）の実態および肝移植後PSC再燃例における治療の解明を目的に、厚生労働省研究班「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究：移植分科会」および肝移植研究会の協力のもと、東京大学を主任施設とする多施設共同研究を行うこととした。現在

東京大学倫理委員会において研究計画の審査を受けているところである。

III . 研究発表

1. 論文発表

1. Abe S, Akamatsu N, Hoshikawa M, Shirata C, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Ectopic Jejunal Variceal Rupture in a Liver Transplant Recipient Successfully Treated With Percutaneous Transhepatic Coil Embolization:A Case Report.Medicine (Baltimore). 2015 ; 94:e2151.
2. Akamatsu N, Sugawara Y, Kanako J, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Low Platelet Counts and Prolonged Prothrombin Time Early After Operation Predict the 90 Days Morbidity and Mortality in Living-donor Liver Transplantation. Ann Surg. 2016.
3. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Asunaprevir (BMS-650032) for the treatment of hepatitis C virus. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015;13:1307-1317.
4. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Budd-Chiari syndrome and liver transplantation. Intractable Rare Dis Res. 2015;4:24-32.
5. Ito D, Akamatsu N, Ichida A, Kaneko J, Arita J, Hasegawa K, et al. Possible efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of thrombotic microangiopathy after liver transplantation. Liver Transpl. 2016.
6. Ito D, Tanaka T, Akamatsu N, Ito K, Hasegawa K, Sakamoto Y, et al. Recurrent Acute Liver Failure Because of Acute Hepatitis Induced by Organic Solvents: A Case Report. Medicine (Baltimore). 2016;95:e2445.
7. Ito K, Akamatsu N, Tani K, Ito D, Kaneko J, Arita J, et al. The reconstruction of hepatic venous tributary in right liver living-donor liver transplantation: The importance of the inferior right hepatic vein. Liver Transpl. 2015.
8. Kawaguchi Y, Akamatsu N, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Sakamoto Y, et al. Evaluation of hepatic perfusion in the liver graft using fluorescence imaging with indocyanine green. Int J Surg Case Rep. 2015;14:149-151.
9. Kokudo T, Hasegawa K, Arita J, Yamamoto S, Kaneko J, Akamatsu N, et al. Use of a right lateral sector graft in living donor liver transplantation is feasible, but special caution is needed in respect of the liver anatomy. Am J Transplant. 2015.
10. Kokudo T, Hasegawa K, Uldry E, Matsuyama Y, Kaneko J, Akamatsu N, et al. A new formula for calculating standard liver volume for living donor liver transplantation without using body weight. J Hepatol. 2015;63:848-854.
11. Maki H, Kaneko J, Akamatsu N, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Interleukin-2 receptor antagonist immunosuppression and consecutive viral management in living-donor liver transplantation for human immunodeficiency virus/hepatitis C-co-infected patients: a report of 2 cases. Clin J Gastroenterol. 2015.
12. Tanaka T, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Tamura S, Hasegawa K, et al. Daclatasvir and Asunaprevir for Recurrent Hepatitis C

following Living-Donor Liver Transplantation with Human Immunodeficiency Virus Coinfection. Hepatol Res. 2015.

13. Tanaka T, Akamatsu N, Sakamoto Y, Inagaki Y, Oshiro Y, Ohkohchi N, et al. Treatment with ribavirin for chronic hepatitis E following living donor liver transplantation: A case report. Hepatol Res. 2016.

14. Togashi J, Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Tanaka T, et al. One-year extended, monthly vaccination prophylaxis combined with hepatitis B immune globulin for hepatitis B after liver transplantation. Hepatol Res. 2015.

15. Togashi J, Akamatsu N, Tanaka T, Sugawara Y, Tsukada K, Kaneko J, et al. Living-donor liver transplantation for hemophilia with special reference to the management of perioperative clotting factor replacement. Liver Transpl. 2015.

2. 学会発表

増田晃一、國土典宏
PD9-11 東京大学における急性肝不全に対する肝移植の現状

赤松延久、國土典宏
PD14-1 東京大学での経験からみる肝移植の現状と克服すべき課題

以上、第 101 回消化器病学会総会(仙台国際センター、仙台、2015 年 4 月)

赤松延久、國土典宏
S3-5 東京大学における急性肝不全に対する肝移植の現状

田中智大、國土典宏
S1-5 再移植症例・高齢者に対する肝移植適応の検討

田中智大、國土典宏
PD3-6 肝移植後 C 型肝炎難治症例に対する direct acting antiviral の使用経験

白田力、國土典宏
PD4-4 教室での脳死分割肝移植 4 例における周術期合併症の検討と対策

富樫順一、國土典宏
O-20 特発性間質性肺炎を合併した B 型肝炎硬変に対し生体肝移植を施行した 1 例

金子順一、國土典宏
VP-01 成人生体移植術の胆管胆管再建における胆管ステント留置の有用性

野尻佳代、國土典宏
WS2-3 移植患者指導料算定における東大病院のレシピエント移植コーディネーターの役割

以上、第 33 回日本肝移植研究会(ホテルオークラ神戸、神戸、2015 年 5 月)

國土貴嗣、國土典宏
CSY7-6 体重を用いない新しい標準肝容積の予測式の生体肝移植における有用性

富樫順一、國土典宏
CWS2-4 肝移植後 B 型肝炎関連レシピエントに対する免疫グロブリン併用ワクチン再発予防

田中智大、國土典宏
CSY2-5 肝移植後C型肝炎IFN無効例に対するdirect acting antiviralの効果

三原裕一郎、國土典宏
SWS4-4 家族性アミロイドポリニューロパチーを二次ドナーとしたドミノ肝移植3例の検討

赤松延久、國土典宏
O-107 当院での移植医療推進の取り組み～「東大病院移植医療シンポジウム」

阿部学、國土典宏
RO7-1 東京大学における肝移植後IVRの検討

山本雅樹、國土典宏
P-179 門脈上上間膜静脈合併臍頭十二指腸切除における凍結保存同種静脈片移植の使用経験

長谷川潔、國土典宏
O-088 生体肝移植ドナーの安全性をいかに担保するか：チームとしての取り組み

真木治文、國土典宏
O-134 HCV/HIV 重複感染肝不全に対する生体肝移植-抗CD25モノクローナル抗体を用いた免疫抑制と周術期抗ウイルス療法の戦略

以上、第51回日本移植学会総会(ホテル日航熊本、熊本、2015年10月)

真木治文、國土典宏
肝PD4-10 急性肝不全に対する当院の現状

田中智大、國土典宏

消W14-13 AIH-PBCに対する肝移植

赤松延久、國土典宏
外PD16-1 当大学での肝移植長期予後の現状と予後改善のための対策

以上、第25回日本消化器関連学会週間(グランドプリンスホテル新高輪、東京、2015年10月)

IV. 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