

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

原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植後予後因子に関する
多施設前向き研究

研究分担者 江川 裕人 東京女子医科大学消化器外科 教授
研究協力者 小木曾智美 東京女子医科大学消化器内科 准講師

研究要旨：PBC に対する生体肝移植において、DSA 制御により生命予後を改善し、初期免疫抑制選択により再発を予防する戦略の正当性を立証するために、前向き研究で検証する。現在 23 症例が登録された。平成 30 年に抗ドナー抗体が保険収載されたことから登録が加速されると期待している。一方で搬送業者の労働条件規制の変化に対応してプロトコルを改定する。再発・進行症例を予測し、抗体関連拒絶戦略を導入することで免疫抑制個別化を可能として、PBC 肝移植患者の長期予後改善を目指す。

A．研究目的

PBC に対する生体肝移植において、DSA 制御により生命予後を改善し、初期免疫抑制選択により再発を予防する戦略の正当性を立証するために、前向き研究で検証する

1. 個々の患者ごとに個人情報の取り扱いについてすべて説明し承諾を得る。
2. 介入試験ではないが観察期間中に報告があった重篤な有害事象に関しては参加施設に報告する。

B．研究方法

- 対象：PBC 肝移植症例
- 前向き観察研究
- 抗ドナー抗体測定
- 肝生検：Central pathology
- 100 例 10 年
- 研究実施期間

倫理委員会承認後～平成 38 年 3 月 31 日(登録締切日：平成 33 年 3 月 31 日)

- 目標症例数とその設定根拠および統計解析方法
- 目標症例数 100 組

(倫理面への配慮)

C．研究結果

2019 年 2 月時点で、6 施設 23 症例が登録されている。
京都大学(10 例)、東京女子医科大学(5 例)、東京大学(3 例)、東北大学(3 例)、京都府立医科大学(1 例)、福島県立医科大学(1 例)

D．考察

抗ドナー抗体が保険収載されたことから血清送付を終了して DSA 結果のみ収集する。
病理担当分担者の異動に伴いプレパラート送付をやめ、施設診断結果を回収する。

さらに、定期的に病理医が足を運び評価する。以上の変更について東京女子医大で主幹施設として計画書・説明書を改訂する。

E . 結論

肝移植後の再発因子・予後予測を検証することで、抗体関連免疫反応機序の関与が明らかになれば、再発・進行症例の予測し、抗体関連拒絶戦略を導入することで免疫抑制個別化が可能になり、PBC 肝移植患者の長期予後改善が期待できる。

F . 研究発表

1. 論文発表

1.Ueda D, Yoshizawa A, Kaneshiro M, Hirata Y, Yagi S, Hata K, Okajima H, Egawa H, Uemoto S. Low titers of antidonor ABO antibodies after ABO-incompatible living donor liver transplantation: a long-term follow-up study. Transplant Direct. 2018 Dec 27;5(1):e420.doi: 10.1097/TXD.0000000000000858. (血液型不適合移植の長期観察において抗原特異的寛容が確認された。自己免疫肝臓疾患である PBC 移植後長期経過例においても同様のことが予測され示唆に富む所見である。)

2. Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, Kawaguchi A, Morita S, Kawasaki S, Uemoto S, Kokudo N, Hasegawa K, Ohdan H, Egawa H, Furukawa H, Todo S; Japanese Liver Transplantation Society. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule - a retrospective study. Transpl Int. 2018 Dec 17. doi: 10.1111/tri.13391. (PBC 肝硬変にも HCC が併発することがある。その進行度が移植後に HCC 再発に及ぼす影響に関する知見)

3.Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, Egawa H, Burra P, O'Grady J, Watt KD. Management of Recurrent and De Novo NAFLD/NASH after Liver Transplantation. Transplantation. 2018 Oct 17. doi: 10.1097/TP.0000000000002485. (肝移植後新規脂肪肝が問題となっている。国際コンセンサス会議の報告である。)

4.Yamada Y, Hoshino K, Fuchimoto Y, Matsubara K, Hibi T, Yagi H, Abe Y, Shinoda M, Kitago M, Obara H, Yagi T, Okajima H, Kaido T, Uemoto S, Suzuki T, Kubota K, Yoshizumi T, Maehara Y, Inomata Y, Kitagawa Y, Egawa H, Kuroda T. Rituximab Induction to Prevent the Recurrence of PSC After Liver Transplantation-The Lessons Learned From ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation. Transplant Direct. 2018 Feb 2;4(2):e342. doi: 10.1097/TXD.0000000000000760. eCollection 2018 Feb. (PBC と同じ自己免疫肝臓疾患である PSC の再発がリツキサン術前使用で抑制されたという知見である。)

2. Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, Kawaguchi A, Morita S, Kawasaki S, Uemoto S, Kokudo N, Hasegawa K, Ohdan H, Egawa H, Furukawa H, Todo S; Japanese Liver Transplantation Society. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule - a retrospective study. Transpl Int. 2018 Dec 17. doi: 10.1111/tri.13391. (PBC 肝硬変にも HCC が併発することがある。その進行度が移植後に HCC 再発に及ぼす影響に関する知見)

2. 学会発表
小木曾智美、江川裕人、徳重克年. ワークショップ 当院における脳死・生体肝移植希望者の実態調査 肝移植待機患者の評価 適応と限界 第 22 回日本肝臓学会大会、第 60 回日本消化器病学会大会 神戸 2018 年 11 月 2 日

2. 学会発表

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
ない
2. 実用新案登録
ない
3. その他
ない