

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

原発性硬化性胆管炎に対する肝移植

研究分担者 長谷川 潔 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学
人工臓器移植外科 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、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の中間報告を述べる

共同研究者

赤松延久 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学人工臓器移植外科 講師

I. 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2018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、当科で肝移植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。

C. 研究結果

(1) 1996年から2018年末までに当院において肝移植は637例施行された。そのうちPSC症例は33例(5%)であった。

(2) 当科にて肝移植を施行された33例に関して、年齢の中央値は31(19-61)歳、性別は男性25例(76%)、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。33例中15例(45%)に潰瘍性大腸炎の合併を認めた。ドナーはきょうだいが10名(30%)、両親が12名(36%)、子が3名(9%)、配偶者が4名(12%)、脳死肝移植を含むその他が4名であった。45%の症例で第一親等ドナーからのLDLTであった。当該33例の移植後観察期間の中央値は12.2(0.5-16)年で、累積生

存率は5年94%、10年61%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42%、10年42%であり33例中14例(42%)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14例のうち、期間中に10例が生存(内2例が脳死肝移植待機中)、4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。

D. 考察

教室では2007年に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。しかしながら、脳死ドナーの絶対不足もあり、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。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が、一方で非代償性肝硬変に至っている症例では、脳死待機の猶予は無く、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・増加が待たれる。

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)の中間報告

A. 研究目的

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、明確なエビデンスは存在しない。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進行中である。

B. 中間報告

2016年末までに18施設で施行された175症例のPSCに対する肝移植症例を集積した。患者背景としては、年齢：1~68歳(中央値:35歳,平均37歳)(小児:18例、成人

157例) 性別: 男性 98例(56%)、MELDスコア: 5~37(中央値:18、平均18)、IBD合併:63例(36%)であった。ドナーは両親が28%、子が19%、きょうだい25%、配偶者が17%、それ以外が11%であり、依然として一親等ドナーが47%をしめた。移植後の情報としては、移植後経過期間:12~272ヶ月(中央値:78ヶ月)、累計PSC再発:47例(27%)、PSC再発に対する再移植:23例(50%)、大腸癌発症:4例(2%)、胆管癌発症:5例(3%)であった。5, 10, 15年患者生存率は83%, 68%, 52%であった。PSC無再発5, 10, 15年生存率は73%, 60%, 60%であった。一親等ドナーにおける無再発生存率はそうでない症例より悪い傾向があるが、有意差は認めなかった($p=0.099$, Log-Rank)。また2011年を境として前期後期に分けると、後期の方が成績が良い傾向を認めた($p=0.147$)。また免疫抑制剤に注目すると、前期では1剤での管理が62%であったが、後期では1剤管理は9%であり、殆どの症例で3剤(34%)もしくは2剤(57%)による免疫抑制が継続されていた。これらは、PSC再発に免疫学的機序の関与が示唆されたことへの対応を体現しており、結果としてPSCに対する移植後の成績が向上してきている可能性を示唆している。

C. 結語

現段階では、本邦のPSCに対する肝移植は、生体ドナーに頼らざるを得ない状態に変化はないが、一親等ドナーの予後に対する影響は軽減している可能性があり、またPSCの移植後の成績は近年良くなってきている可能性がある。PSCの予後因子(再発のリスクファクター)、再発前後の治療の変遷(胆道ドレナージ、免疫抑制剤、再移植)については、今後詳細に検討したい

III. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

1. Shimamura T, Akamatsu N. 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. *Transplant International*. 2019;32(4):356-68.
2. Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, et al. Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. *Journal of gastroenterology*. 2018;53(9):1006-34.
3. Akamatsu N, Hasegawa K, Kokudo N. Response to: Factors Associated With the Early Outcome in Living Donor Liver Transplantation in Reply to Sonbare. *Journal of surgical oncology*. 2018.
4. Omichi K, Akamatsu N, Mori K, Togashi J, Arita J, Kaneko J, et al. Asunaprevir/daclatasvir and sofosbuvir/ledipasvir for recurrent hepatitis C following living donor liver transplantation. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2017;47(11):1093-101.
5. 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*. 2015;94(47):e2151.
6. 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. *Annals of surgery*. 2016.

7. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Asunaprevir (BMS-650032) for the treatment of hepatitis C virus. *Expert review of anti-infective therapy*. 2015;13(11):1307-17.

8. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Budd-Chiari syndrome and liver transplantation. *Intractable & rare diseases research*. 2015;4(1):24-32.

9. 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 transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2016.

10. 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*. 2016;95(1):e2445.

和文論文

1. 赤松延久、長谷川潔 成人生体肝移植の現状と展望 *外科* 80 巻 2 号 138-143, 2018

2. 富樫順一、赤松延久、長谷川潔 生体および脳死肝移植における肝動脈再建 手術 71 巻 10 号 1395-1402, 2017

3. 赤松延久、長谷川潔 臓器移植の現状と課題 *医学のあゆみ* 262 巻 13 号 1188-1194, 2017

2. 学会発表

【国内学会】

富樫順一、赤松延久、長谷川潔 SF-031-2 Liver transplantation for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)

長田梨比人、赤松延久、長谷川潔 SF-032-6 生体肝移植術後の門脈および肝静脈狭窄に対するステント留置の有効性

以上、第 118 回日本外科学会定期学術集会 東京国際フォーラム、東京 2018 年 4 月)

國土貴嗣、赤松延久、長谷川潔 S1-2 アルブミン、ICG15 分値を用いた新しい肝機能評価分類 (ALICE score) に基づいた肝移植適応決定

赤松延久、長谷川潔 SY1 基調講演 HCC に対する生体肝移植-ミラノ基準外症例の保険適応に向けた新基準の提言

富樫順一、長谷川潔 WS1-6 癌既往のあるレシピエント候補に対する生体肝移植の適応

野尻佳代、長谷川潔 SY3-6 脳死肝移植待機患者に対す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

金子順一、長谷川潔

SY2-11 生体肝移植におけるエネルギーデバイスの使用は術中出血量を減少させるか? -後方視的研究解析金

斐成寛、赤松延久、長谷川潔

WS3-5 当科における原発性硬化性胆管炎 (PSC) に対する肝移植成績

大道清彦、長谷川潔

K2-7 当科における生体肝移植術後の門脈ステント、肝静脈ステント、胆管ステント留置の有効性

伊藤大介、長谷川潔

PD1-2 生体肝移植における Small-for-size グラフトの適応: 左肝グラフトを中心に

宮田陽一、長谷川潔

K3-1 肝移植後早期のタクロリムス徐放性剤の安全性の検討

真木治文、長谷川潔

K3-8 当院における生体肝移植後の胆管吻合部狭窄の危険因子および外瘻チューブの効用について の検討

古川聡一、長谷川潔

0-019 生体肝移植後の重度胆汁瘻に対して内視鏡的アプローチが診断、治療に有効であった一例

工藤宏樹、長谷川潔

0-020 生体肝移植後に胆汁漏を契機に肝動脈吻合部瘤破裂を来しコイル塞栓を施行した 2 例

森戸正顕、長谷川潔

0-031 生体肝移植周術期における血中 B-type natriuretic peptide (BNP) 測定の役

割

長田梨比人、長谷川潔

0-066 生体肝移植後の De novo 悪性腫瘍の検討

戸田健夫、長谷川潔

B-1 生体肝移植後早期に発症した水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) による超急性型劇症肝炎の 1 例

安井健、長谷川潔

0-049 肝移植患者におけるリハビリテーション介入の経過と留意点

長谷川陽子、長谷川潔

0-051 肝移植後の筋肉量増大に対して周術期の栄養摂取が及ぼす影響

以上、第 36 回日本肝移植研究会(伊藤国際学術研究センター、東京、2018 年 5 月)

赤松延久、長谷川潔

ES2-4 Prediction and surveillance for HCC recurrence after liver transplantation in the era of extended criteria beyond Milan

以上、第 30 回日本肝胆膵外科学会学術集会 (パシフィコ横浜、横浜、2018 年 6 月)

赤松延久、長谷川潔

S3-1 肝移植における抗 HLA 抗体の意義 診療ガイドライン作成より

以上、第 27 回日本組織適合性学会学術集会 (まつもと市民芸術館、松本、2018 年 9 月)

三瓶祐次、長谷川潔

P-75-1 近年の脳死下臓器提供に伴う心臓
弁・血管提供の実情

長島清香、長谷川潔

P-75-3 東大病院組織バンク凍結同種保存
組織の成績と今後の展望

長島清香、長谷川潔

P-75-2 本邦の組織移植における coding の
現状と世界の動向

真木治文、長谷川潔

0-05-4 生体肝移植時の胆管胆管吻合におい
て、胆管外瘻ステントは術後狭窄を減少さ
せるか？傾向スコアを用いた解析

赤松延久、長谷川潔

CS19-8 第2回生体肝移植ドナー調査中間
報告～日本肝移植研究会ドナー調査委員会

以上、第54回日本移植学会総会（ホテル
オークラ東京、東京、2018年10月）

赤松延久、長谷川潔

PD3-8 本邦における硬化性胆管炎に対する
肝移植治療の現状

以上、第53回日本胆道学会学術集会（幕
張メッセ、千葉、2018年9月）

高橋龍玄、長谷川潔

0-141-06 生体肝移植後遅発性門脈血栓閉
塞症に対しIVRにより血栓除去/閉塞解除を
施行した2例

赤松延久、長谷川潔

PD01-3 Management of postoperative
ascites after living donor liver

transplantation with reference to
small-for-size graft

以上、第80回日本臨床外科学会総会（グ
ランドプリンス高輪、東京、2018年11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