

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
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。

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

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2019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カプラン・マイヤー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2019年末までに当院において肝移植は677例施行された。そのうちPSC症例は38例（5.6%）であった。

(2) 当科にて肝移植を施行された38例に関して、年齢の中央値は31(19-61)歳、性別は男性26例(78%)、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。38例中18例(47%)に潰瘍性大腸炎の合併を認めた。ドナーはきょうだい12名(32%)、両親が12名(32%)、子が3名(8%)、配偶者が5名(13%)、脳死肝移植を含むその他が6名であった。40%の症例で第一親等ドナーからのLDLTであった。当該38例の移植後観察期間の中央値は12.2(0.5-17)年で、累積生存率は5年93%、10年69%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25%、10年33%であり38例中17例(45%)に再発を認めた。再発までの期間の中央値は4.3(1.1-6.1)年だった。再発した17例のうち、期間中に13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。

I

III. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

III. 研究発表

1. 論文発表[1-4][1, 5-19]

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.

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

【国際学会】

Nobuhisa Akamatsu, Kiyoshi Hasegawa,
Hiroto Egawa
Living-donor liver transplantation for
PBC and PSC in Japan

2019APSL single topic conference on
Liver Immunology and Genetics, Tokyo,
Japan, April 2019

【国内学会】

富樫順一、赤松延久、長谷川潔
SF-031-2 Liver transplantation for
sutosomal 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・带状疱疹ウイルス (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）

市田晃彦、長谷川潔

K4-4 肝細胞癌に対する生体肝移植 - 移植適用基準・腫瘍マーカーの意義について

三原裕一郎、長谷川潔

K2-3 拡大後区域グラフト（後区域+S8背側領域）を用いた生体肝移植

高橋龍玄、長谷川潔

PD3-3 当科における既存ドナー特異的抗体陽性の生体肝移植の現状と成績

斐成寛、長谷川潔

PD1-6 急性肝不全診療の内科的治療 内科・移植外科連携診療を行う視点から

斐成寛、長谷川潔

WS6-4 アルコール性肝硬変に対する肝移植：当科の取り組みと成績

赤松延久、長谷川潔

WS5-6 原発性硬化性胆管炎(PSC)に対する肝移植の全国調査

赤松延久、長谷川潔

SY3-4 生体部分肝移植術における門脈再建近内症例に対する工夫

中沢祥子、長谷川潔

SY1-7 女性肝胆膵外科医の立場からみた当教室の肝移植

長田梨比人、長谷川潔

SY2-7 生体肝移植後のDe novo悪性腫瘍に関する検討と課題

真木治文、長谷川潔

WS1-8 当科における、マージナルドナーを用いた脳死肝移植の成績

以上、第37回日本肝移植学会（メルパルク京都、京都、2019年7月）

赤松延久、長谷川潔

07-1 原発性硬化性胆管炎(PSC)に対する肝移植の現状

真木治文、長谷川潔

P2-13 骨髄性プロトポルフィリン症に対して
生体肝移植を施行した 1 例

三瓶裕次、長谷川潔

P2-65 東大組織バンクにおける凍結保存同種
心臓弁・血管保存・供給の実績と現状

斐成寛、長谷川潔

09-5 B 型肝硬変生体肝移植例における HBV
再活性化 22 年間の観察研究

以上、第 55 回日本移植学会総会（広島国
際会議場、広島、2019 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