

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
総合研究報告書

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、それがグラフト生存、患者生存の予後不良因子であることが知られている。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結果をのべる。

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

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）の結果報告

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実施した。今回は PSC 再発の危険因子を中心に研究結果を述べる。

B. 方法

2016 年末までに本邦にて施行された 197 症例の PSC に対する肝移植症例を集積した。参加施設は、北海道大学、岩手医科大学、東北大学、東京大学、東京女子医科大学、慶應大学、国立成育医療研究センター病院、自治医科大学、新潟大学、金沢大学、信州大学、名古屋大学、三重大学、京都大学、大阪大学、神戸大学、広島大学、九州大学、長崎大学、熊本大学の計 20 施設である。PSC 再発の解析は、移植後 1 年以上生存した 180 例を対象とした。

C. 結果

患者背景としては、年齢： 1～68 歳（中央値:35 歳，平均 37 歳）（小児:16 例、成人 181 例）性別： 男性 111 例(56%)、MELD スコア： 5～37(中央値:18、平均 18)、Mayo リスクスコア 2.546 (-0.7411-5.122)、Child-Pugh スコア 10 点 (6-14) IBD 合併:70 例(36%)であった。生体肝移植は 174 例、脳死肝移植が 23 例であり、ドナー年齢は 44 歳 (19-65) であった。ドナーは両親が 28%、子が 19%、きょうだいが 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。右肝グラフトが 96 例、左肝 69 例、全肝 22 例、後区域 5 例、その他のグラフト 5 例であった。移植後経過期間:5～270 ヶ月(中央値:72 ヶ月)であった。

累計 PSC 再発： 51 例(25%)、PSC 再発に対する再移植： 23 例(45%)、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。5，10，15 年グラフト生存率は 71%，60%，50%であった。全体で 79 名の患者が死亡し、死因は PSC 再発が 30 例で最多、感染症 19 例、拒絶反応 10 例、悪性腫瘍 9 例、血管系合併症 8 例であった。PSC 無再発 5，10，15 年生存率は 71%，62%，55%であった。PSC 再発後の 5，10，15 年グラフト生存 28%、18%、7%であり、再発なしの症例と比較して有意に予後不良であった ($p<0.001$)。移植後の胆管癌の発生は 5 例 (3%) 大腸癌は 4 例 (2%) にみとめた。移植後活動性 IBD の併存は 49 例 (25%) であった。

PSC 再発の危険因子に関する検討では、ドナー年齢 ($p=0.001$) HLA 一致座数 4 以上 ($p=0.029$) シクロスポリン使用 (対タクロリムス) ($p=0.013$) 免疫抑制剤 1 剤以下

($p<0.001$) カルシニューリン阻害剤トラフ値治療域未満 ($p<0.001$) 胆管合併症 ($p<0.001$) 活動性 IBD ($p<0.001$) が単変量解析で有意因子であった。一方で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($p=0.093$)。Cox 回帰分析による多変量解析では、ドナー年齢 45 歳以上(HR, 1.67; 95% CI, 1.19-2.36; $p=0.003$)と免疫抑制剤 1 剤以下(HR, 2.35; 95%CI, 1.21-4.65; $p=0.012$)が独立因子として抽出された。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 再発に遺伝的要素、自己免疫性要素、免疫学的機序の関与が示唆されたことへの対応を体现しており、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。

D. 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有り、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。その要因として、PSC 再発に遺伝的要素、自己免疫性要素、免疫学的機序の関与が示唆され、移植後の免疫抑制剤を強化することにより、再発を抑制している可能性が示唆された。

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.

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 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

O-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

O-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)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