

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に関する研究

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
研究協力者 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

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。PSCに対する肝移植の全国調査を行い、その成績と再発危険因子についてまとめた。

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（江川ら、2011）。

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、全国調査を行った。

B. 研究方法

- (1) 2016 年末までに 18 施設で施行された 197 症例の PSC に対する肝移植症例を対象とした。
- (2) 肝移植を施行した患者背景を検討し、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、Cox 多変量解析を用いて移植後 PSC 再発の危険因子を探索した。

C. 研究結果

- (1) 1989 年から 2016 年末までに本邦で行

われた PSC に対する肝移植数は、日本肝移植学会のレジストリーによると 258 例であり、今回その 76% (197/258) の症例が集積された。

(2) 197 例の患者背景は、年齢は中央値 37 歳 (10~68 歳)、であり小児 16 例、成人 181 例、男性が 111 例 (56%) であった。MELD スコア 18 (5~37) であり、炎症性腸疾患の併存は 70 例 (36%) に認めた。ドナーは両親 (28%)、子 (19%)、きょうだい (25%)、配偶者 (17%) であり、脳死ドナーは 6% であった。

(3) 5, 10, 15 年生存率、無再発生存率は、それぞれ、83%, 68%, 52% と 71%, 62%, 55% であった。PSC の再発は 51 例 (25%) に認めた。そのうち 23 例 (45%) に再肝移植が実施された。移植後の大腸癌の合併頻度は 2% (4 例) であった。術後 5 例 (3%) に胆管癌の発生をみた。術後活動性の延長成長疾患の罹患率は 25% (49 例) であった。PSC 再発症例における 5, 10, 15 年グラフト生着率は 34%, 18%, 7% と極めて不良であるが ($p < 0.001$, log-rank test)、再移植により救命される症例が多く、患者生存率については再発有り無しで差を認めなかった。

(4) 197 例中、移植後 1 年以上生存した症例 180 例において、PSC 再発の危険因子を検証した。1 親等ドナー、血縁ドナー、生体ドナー、いずれの因子も PSC 再発の危険因子ではないことが確認された。単変量解析では、高齢ドナー ($p < 0.001$)、シクロスポリン使用 ($p = 0.012$)、移植後免疫抑制剤単剤 ($p < 0.001$)、術後胆管合併症 ($p < 0.001$)、移植後活動性の炎症性腸疾患 ($p < 0.001$) が危険因子としてあがった。最終的に多変量解析では、ドナー年齢 ≥ 45 歳 (Hazard ratio [HR], 1.65; 95% confidence interval [CI], 1.21-2.69; $p = 0.003$) と移植後免疫抑

制剂単剤 (HR, 2.38; 95%CI, 1.23-3.45; $p = 0.011$) が独立因子であった。

(5) 上記と同じ検討を、血液型一致か適合の成人生体肝移植症例 142 例に限定して行った。単変量解析では、高齢ドナー ($p < 0.001$)、HLA のマッチ座数 4 以上 ($p = 0.021$)、移植後免疫抑制剤単剤 ($p < 0.001$)、術後胆管合併症 ($p < 0.001$)、移植後活動性の炎症性腸疾患 ($p < 0.001$) が危険因子としてあがった。最終的に多変量解析では、ドナー年齢 ≥ 45 歳 (HR, 1.71; 95% CI, 1.22-2.91; $p = 0.002$) と移植後免疫抑制剤単剤 (HR, 2.35; 95%CI, 1.61-3.74; $p = 0.003$) が独立因子であった。

D. 考察

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。2011 年の江川らの先行研究にて一親等ドナーが PSC 再発危険因子であることが指摘された。それもあがり、PSC の移植後免疫抑制を強化する方向に動き、実際、2011 年以降の移植症例では 91% の症例で 2 剤もしくは 3 剤の免疫抑制剤が投与されていた (2011 年以前は単剤投与が 62%)。結果として、最近の生体肝移植症例の再発率が低下し、成績の向上や血縁ドナーの影響の低下に至ったと推察される。

E. 結論

PSC に対する肝移植後の原病再発は依然として重要な課題である。今回の研究により、若年ドナーや免疫抑制剤の強化により再発のリスクを軽減できる可能性が示唆された。前者については介入の余地はすくないが、後者については今後も詳細の検討を重ね、至適な免疫抑制プロトコールを作成していくことにより、成績の向上が期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

1. Watanabe T, Nakai Y, Mizuno S, Hamada T, Kogure H, Hirano K, Akamatsu N, Hasegawa K, Isayama H, Koike K. Prognosis of Primary Sclerosing Cholangitis According to Age of Onset. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021 Epub ahead of print. PMID: 33811469.
2. Akamatsu N, Hasegawa K, Egawa H, Ohdan H, Yoshizawa A, Kokudo N, Tazuma S, Tanaka A, Takikawa H. Donor age (≥ 45 years) and reduced immunosuppression are associated with the recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - a multicenter retrospective study. *Transpl Int*. 2021 Feb 24. doi: 10.1111/tri.13852. Epub ahead of print. PMID: 33629379.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

6. 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.

2. 学会発表

【国内学会】

市田晃彦、赤松延久、長谷川潔
SY1-7 Validation of indication criteria for living donor liver transplantation (LDLT) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC)

※以上、第32回日本肝胆膵外科学会・学術集会 (Web開催、2021年2月)

赤松延久、長谷川潔
SY2-2 東京大学における肝移植の歴史と継承

千代田武大、赤松延久、長谷川潔
SY3-3 HCC患者に対する生体肝移植術の適応基準の検証

渡邊元己、赤松延久、長谷川潔
WS3-1 生体肝移植における術前CTを用いた3D-volumetryの有用性

長田 梨比人、赤松 延久、長谷川潔

WS3-10 あきらかな合併症として顕在化しない生体肝移植ドナーの術後影響

高橋龍玄、赤松延久、長谷川潔

PD2-5 当院における再肝移植の現状と成績

中沢祥子、赤松延久、長谷川潔

K1-4 当院における後区域グラフト症例の治療成績

斐成寛、赤松延久、長谷川潔

0-029 当科における Acute on Chronic Liver Failure の現状 ALF との比較から見えるもの

市田晃彦、赤松延久、長谷川潔

WS5-5 当科における血液型不適合、DSA 陽性症例に対する免疫抑制プロトコルと術後成績

※以上、第 38 回日本肝移植学会(誌上開催 2020 年 12 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

W2-5 肝臓に対する肝移植の適応拡大ーミラノ基準、5-5-500 基準、Tokyo 基準、Japan 基準

※以上、第 56 回日本肝臓学会 (Web 開催

、2020 年 12 月)

斐成寛、赤松延久、長谷川潔

SS2-5-3 当科の脳死肝移植登録の現況 - EVAS system は有効か -

市田晃彦、赤松延久、長谷川潔

SS2-6-5 肝細胞癌に対する生体肝移植- Japan 基準・5-5-500 基準と術前バイオマーカーの有用性について-

赤松延久、長谷川潔

特別企画 肝移植前 DSA 陽性症例に対する rituximab による脱感作療法について

※以上、第 56 回日本移植学会総会 (WEB 開催、2020 年 11 月)

赤松延久、長谷川潔

SF055-4 成人生体肝移植における残された課題-過小グラフト症候群と術後胆管狭窄

※以上、第 120 回日本外科学会定期学術集会 (WEB 開催、2020 年 8 月)

斐成寛、赤松延久、長谷川潔

PD8-9 脳死肝移植からみた内科・外科の連携

※以上、第 56 回日本肝臓学会総会 (大阪・WEB 開催、2020 年 8 月)

金子順一、赤松延久、長谷川潔

VWS1-2 肝移植術前の食道胃静脈瘤の 療一生体 569 脳死 35 例の経験からー

※以上、第 27 回日本門脈圧亢進症学会総会 (WEB 開催、2020 年 10 月)

G. 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