

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 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 准教授

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を実施・報告した。

I. 教室での原発性硬化性胆管炎（PSC）に対する生体肝移植症例の検討

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。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2022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2022年末までに当院にお

いて肝生体移植は798例施行された。そのうちPSC症例は45例（5.6%）であった。
(2) 当科にて生体肝移植を施行された45例に関して、年齢の中央値は31（19-68）歳、性別は男性31例（76.9%）、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19（12-37）・Mayo PSC risk scoreは3.3（1.8-4.2）であった。45例中20例（44%）に潰瘍性大腸炎の合併を認めた。ドナーはきょうだいが13名（29%）、両親が14名（31%）、子が6名（13%）、配偶者が8名（18%）であった。44%の症例で第一親等ドナーからのLDLTであった。当該45例の移植後観察期間の中央値は14（0.5-22）年で、累積生存率は5年94%、10年66%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31%、10年33%であり45例中15例（33%）に再発を認めた。再発までの期間の中央値は4.6（1.1-6.1）年だった。再発した15例のうち、期間中に11例が生存（内1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。また後述する、教室が行った全国調査でも、PSCに対するLDLTの成績は向上していることが確認されており、もはや一親等ドナーも予後不良因子ではない。

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唯一の根治治療である。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に対して肝移植を

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)

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; $p = 0.003$) と移植後免疫抑制剤単剤 (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。

III. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

1. Hakoda H, Akamatsu N, Shibata E, et al. Interventional treatment for portal vein complications utilizing a hybrid operating room after liver transplantation. *HPB (Oxford)*. E-pub
2. Akamatsu N, Hasegawa K, Kokudo N, et al. Living Donor Liver Transplantation. *The IASGO Textbook of Multi-Disciplinary Management of Hepato-Pancreato-Biliary Diseases*.
3. Mochida S, Nakayama N, Terai S, et al. Diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure and related disease conditions in Japan. *Hepatol Res*. 2022;52:417-421.
4. Akamatsu N, Hasegawa K, Nojiri K, et al. Long-term quality of life of living liver donors: A Japanese nationwide survey. *Liver Transpl*. 2022;28:1800-1803.
5. Takahashi R, Akamatsu N, Nakazawa A, Nagata R, Ichida A, Kawaguchi Y, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Hasegawa K. Effect of the response to preoperative treatment for hepatorenal syndrome on the outcome of recipients of living-donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2022 Mar 24.
6. Ichida A, Akamatsu N, Nagata R, Mihara Y, Kawaguchi Y, Bae SK, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Hasegawa K. Efficacy and Safety of Lenvatinib for the Treatment of Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Living Donor Liver Transplantation: A Report of Two Cases. *Anticancer Res*. 2022 Feb;42(2):1161-1167.
7. Komagome M, Maki A, Nagata R, Masuda W, Kogure R, Mitsui T, Ninomiya R, Akamatsu N, Hasegawa K, Beck Y. Refractory Acute Antibody Mediated Rejection in Liver Transplant After Desensitization of Preformed Donor Specific Antibody-Validity of Bortezomib and Everolimus: A Case Report. *Transplant Proc*. 2022 Jan-Feb;54(1):147-152.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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.

和文論文

1. 赤松延久、長谷川潔 【自己免疫性肝疾患-いま何が問題となっているのか?】自己免疫性肝疾患に対する肝移植医学のあゆみ 283 巻 11-12 号 Page1076-1079
2. 金子 順一, 赤松 延久, 長谷川 潔 肝移植レシピエント手術手技 肝全摘(解説) 日本門脈圧亢進症学会雑誌 28 巻 4 号 Page305-307
3. 赤松延久、長谷川潔 【嚢胞腎】多発性嚢胞腎(ADPKD と ARPKD)の治療 多発性肝嚢胞合併患者に対する臓器移植 肝移植, 腎移植 腎と透析 93 巻 4 号 Page562-566(2022. 10)
2. 学会発表
【国内学会】

赤松延久、長谷川潔
肝細胞癌に対する salvage LDLT、primary LDLT、肝切除の適応についての考察

※以上、第 122 回日本外科学会定期学術集会 熊本城ホール 2022 年 4 月)

長田 梨比人、赤松 延久
生体肝移植における肝静脈再建法と、肝静脈流出路障害に対するステント治療の経験

佐々木 脩、市田 晃彦、赤松 延久
Atezolizumab+Bevacizumab 療法後に肝細胞癌に対して肝切除を行い、術後肝不全に対し生体肝移植を行った 1 例

箱田 浩之、赤松 延久
肝移植後合併症に対するハイブリッド手術室での治療経験

市田 晃彦、赤松 延久
呼吸不全を伴う重症肝移植症例の周術期管理における V-V ECMO の使用経験

※以上、第 40 回日本肝移植学会(京王プラザホテル、東京、2022 年 7 月)

赤松延久、長谷川潔
The biomarkers in the era of expanded criteria for HCC in liver transplantation

※以上、第 34 回日本肝胆膵外科学会学術集会(愛媛県民文化会館、2022 年 6 月)

はい 成寛、赤松 延久、長谷川 潔
Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) の現状と課題 -ALF との比較 移植施設の

見地から—

※以上、JDDW2022 (マリンメッセ福岡、
2022年10月)

三瓶祐次、赤松延久、長谷川潔
臓器・組織提供連携を円滑に進める認定組
織移植コーディネーターによる院内ドナー
コーディネーション体制

三瓶祐次、赤松延久、長谷川潔
東日本組織移植ネットワークにおける臓器
提供との連携の現況

箱田浩之、赤松延久
肝移植後の血管合併症に対するハイブリッ
ド手術室での治療経験

赤松延久、長谷川潔
高難度肝移植症例～手術手技と術前術後管
理の観点から

※以上、第58回日本移植学会総会 (名古屋
観光ホテル、2022年10月)

裊 成寛、赤松延久、長谷川潔
肝移植における HBV 再活性化—当科 100 例
の経験から現状と課題—

裊 成寛、赤松延久、長谷川潔
当科における Acute on Chronic Liver
Failure (ACLF) の現況—ALF との比較 移植
施設の見地から—

長谷川 潔、赤松 延久
肝移植医療の未来

※以上、第58回日本肝臓学会総会 (パシフ

ィコ横浜、2022年6月)

関裕介、赤松延久
肝移植における凍結保存同種静脈グラフト
の利用と今後の展望について

※以上、第44回日本肝臓学会東部会 (仙台
国際センター、2022年11月)

赤松延久、長谷川潔
肝細胞癌に対する salvage 生体肝移植につ
いての考察

※以上、第77回日本消化器外科学会総会 (パ
シフィコ横浜、2022年7月)

市田 晃彦、赤松 延久、
当科の成人生体肝移植後長期成績と今後の
課題

※以上、第84回日本臨床外科学会総会 (福
岡国際会議場 2022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