

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  
分科会総括研究報告書

難治性の肝・胆道疾患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 教授

研究要旨：原発性胆汁性胆管炎（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）に対する肝移植に関し、前向き研究、後ろ向き研究を引き続き継続する。多発性嚢胞肝に対する肝移植の現状と成績を調査し、適切な肝移植基準を確立する。

共同研究者

八木真太郎（金沢大学肝胆膵・移植外科 教授）

江川裕人（浜松労災病院 病院長）

笠原群生（国立研究開発法人国立成育医療研究センター 病院長）

吉住朋晴（九州大学消化器総合外科 教授）

玄田拓哉（順天堂大学静岡病院消化器内科 教授）

上田佳秀（神戸大学消化器内科 特命教授）

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）

小木曾智美（東京女子医科大学消化器内科 講師）

伊藤孝司（京都大学肝胆膵・移植外科 講師）

A. PBC に対する肝移植レシピエントの前向き長期経過観察研究

本班研究において前分科会長江川裕人先生が2018年より開始された多施設共同前向き研究である。2022年3月末に症例登録を済ませ、計119例が登録され、現在経過観察中である。観察期間は2026年3月末までであり、その後、解析検討を予定している。

B. PSC の自己抗体と肝移植後再発の関連

性の解明

2023年に京都大学Yoshidaらから、PSC患者における自己抗体として抗インテグリン $\alpha V\beta 6$ 抗体の重要性が示された。PSC患者における本抗体の感度特異度はそれぞれ89.7%、96.7%であった（J Gastroenterol 2023）。本研究班における過去の研究においては、Egawaらが、肝移植後PSC再燃が患者の予後に極めて強く影響し、PSC再発後のグラフトロス率は80%以上であることを報告した（Am J Transplant 2011）。またAkamatsuらはさらに近年の研究で、同様にPSC再発の重要性を指摘するとともに、高齢ドナーと弱い免疫抑制がPSC再発の危険因子であることを報告した（Transpl Int 2021）。さらにはYamadaらはCD20に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブを投与された血液型不適合生体肝移植症例においてPSC再燃を認めなかったとするケースシリーズを報告した（Transplant Direct 2018）。これら本研究班における先行研究を鑑み、肝移植後PSC再燃についても抗インテグリン $\alpha V\beta 6$ 抗体の関与を解明するための多施設共同研究を計画している。抗インテグリン $\alpha V\beta 6$ 抗体をマーカーとした抗体価を下げる免疫抑制療法を開発し、肝移植後PSC再燃に対するの治療法を開発を目指す

す。

### C. 多発性嚢胞肝に対する肝移植の研究

多発性嚢胞肝は多くは常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎の患者に合併し、腎不全や透析の観点から、腎臓内科にてフォローされていることが多い。腎機能面では最終的には慢性腎不全、透析導入にいたるが、それよりも巨大化する嚢胞肝による腹部膨満に伴う諸症状や感染に苦しむ患者が多いが、上記背景もあり、肝臓内科医や移植外科医の関与が不十分となり、嚢胞肝への治療介入の遅れや不十分さが露呈しつつある。嚢胞肝に対する動脈塞栓術や穿刺ドレナージ、開窓術（肝部分切除含む）、がなされている場合もあるが、いずれも効果は極めて限定的であり、巨大化した多発性嚢胞肝に対しては肝移植のみが唯一の根治療法となる。近年、脳死ドナーの増加もあり、本疾患患者に対する、脳死肝移植、脳死肝腎同時移植の症例数も増加しつつある。日本肝移植学会のレジストリーによると、2021年未までに多発性嚢胞肝に対して生体肝移植52例、脳死肝移植25例が実施されており、脳死肝移植症例は移植後全例生存しているのに対し、生体肝移植においては5年生存率60%と有意に不良であることが示された。今後、本研究班において多施設共同研究として本疾患の詳細を検討し、肝移植適応基準の作成、適切な肝移植のタイミングを作成する。

### D. 肝移植後PSC再発の診断基準の作成

先述のように、PSC移植後再発は重大な課題であり、本研究班においても長年その研究に積極的に取り組まれてきた。本研究班肝内結石・硬化性胆管炎分科会とも共同して、PSC診断基準の改定を議論する中で、移植後PSC再発の診断基準も話題となっている。現行の診断基準はGraziadeiら

が1999年に発表したもの(HEPATOLOGY Vol. 29, No. 4, 1999)に準じているが、現行(本邦)の肝移植に即しているとはいえない。肝移植後のグラフト肝の場合、肝動脈狭窄・閉塞などによる血流障害や免疫学的グラフト障害(慢性・急性拒絶反応、抗体関連拒絶反応)、胆管吻合部の障害などに起因してPSC同様の臨床所見・病理所見を呈するが多い。また、再発症例においても、通常PSCにみられるような胆管像を認めない場合もおおく、胆管像と肝組織像双方を入念に検討した上で、PSC再発の診断を下すことが重要である。このような背景をふまえ、多施設共同、多職種共同(移植外科医、肝臓内科医、胆道内科医、病理医)の体制で肝移植後PSC再発についてコンセンサスを得る必要があると考えに至った。本分科会において、それに向けた共同研究を計画している。

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Akamatsu N. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis-morbidities including disease recurrence. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2024;13(1):143-146.
2. Akamatsu N, Hasegawa K, Egawa H, Ohdan H, Yoshizawa A, Kokudo N, Tazuma S, Tanaka A, Takikawa H. Donor age ( $\geq 45$  years) and reduced immunosuppression are associated with the recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - a multicenter retrospective study. *Transpl Int.* 2021;34(5):916-929.
3. Uchida H, Sakamoto S, Yanagi Y, Shimizu S, Fukuda A, Ono H,

- Miyazaki O, Nosaka S, Schlegel A, Kasahara M: Significance of a multidisciplinary approach to congenital extrahepatic portosystemic shunt: A changing paradigm for the treatment. *Hepatol Res.* 2023 Jun; 53(6):540-555
4. Tamaoka S, Fukuda A, Nakabayashi K, Matsubara K, Ogata-Kawata H, Muranishi Y, Hata K, Kato-Fukui Y, Sakamoto S, Kasahara M, Fukami M: Rare sequence variants associated with the risk of non-syndromic biliary atresia. *Hepatol Res.* 2023 Nov;53(11):1134-1141
  5. 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)
  6. 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
  7. 赤松延久 <胆道専門医講座硬化性胆管炎—診断と治療の進歩—>第 2 回原発性硬化性胆管炎に対する移植治療原発性硬化性胆管炎に対する肝移植 胆道 37 巻 2 号 257~264 (2023)
2. 学会発表
    1. Shintaro Yagi, Nobuhisa Akamatsu, Hironori Haga, Itaru Naito, Kiyoshi Hasegawa, Hiroyuki Isayama, Atsushi Tanaka. Proposal of Diagnostic Criteria of PSC Recurrence After Liver Transplantation. The 33rd Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2024, Kyoto.
    2. Akamatsu N, Hasegawa K. Liver transplantation for PBC and PSC. Hironori Haga, Itaru Naito, Kiyoshi Hasegawa, Hiroyuki Isayama, Atsushi Tanaka. Proposal of Diagnostic Criteria of PSC Recurrence After Liver Transplantation. The 33rd Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2024, Kyoto.
    3. Kasahara M: Optimize graft weight in pediatric liver transplantation and immunosuppression regimen: how is it different between children and adults?. Annual congress of Vietnam organ transplantation society, Vietnam, 2023.12.15
    4. 澤野 友耀、赤松 延久 原発性硬化性胆管炎 (PSC) に対する血液型不適合生体肝移植術後、グラフト不全に陥った一例 第 41 回日本肝移植学会(ANA クラウンプラザホテル松山、2023 年 6 月)
    5. 奥村晋也、伊藤孝司、波多野悦朗、自己免疫性肝疾患に対する肝移植の現状と長期予後、(第 109 回日本消化器病学会総会、2023/4/8)
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得 該当無し
  2. 実用新案登録 該当無し
  3. その他 特になし