

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2023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2023年12月末までに当院において生体肝移植は854例施行された。そ

のうちPSC症例は50例（5.6%）であった。  
(2) 当科にて生体肝移植を施行された50例に関して、年齢の中央値は31（19-68）歳、性別は男性39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19（12-37）・Mayo PSC risk scoreは3.3（1.8-4.2）であった。50例中22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14名（28%）、両親が16名（32%）、子が8名（16%）、配偶者が11名（22%）であった。48%の症例で第一親等ドナーからのLDLTであった。当該50例の移植後観察期間の中央値は14（0.5-24）年で、累積生存率は5年92%、10年65%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35%であり50例中15例（30%）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。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カプラ

ン・マイヤー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  $\geq 45$  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  $\geq 45$  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、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. Nagata R, Akamatsu N, Shibata E, Takao H, Ichida A, Mihara Y, Kawaguchi Y, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Tamura S, Abe O, Hasegawa K. Metallic Stents for Hepatic Venous Outflow Obstruction After Living-Donor Liver and Their Therapeutic Effects. *Transplant Proc.* 2024;S0041-1345(23)00750-9.
2. Akamatsu N. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis-morbidities including disease recurrence. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2024;13(1):143-146.
3. 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
4. Akamatsu N, Hasegawa K, Kokudo N, et al. Living Donor Liver Transplantation. *The IASGO Textbook of Multi-Disciplinary Management of Hepato-Pancreato-Biliary Diseases.*
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

#### 和文論文

1. 赤松延久、長谷川潔 【肝・胆・膵疾患 肝】生体肝移植 消化器疾患最新の治療 2023-2024 357-360
2. 市田晃彦, 赤松 延久, 長谷川 潔 肝 【肝移植手術を再考する】肝移植医療におけるドナー選択のプロセス(解説) 手術 (0037-4423) 77 巻 1 号 Page27-35(2023. 01)
3. 赤松延久、長谷川潔 【肝・胆・膵疾患 肝】生体肝移植 消化器疾患最新の治療 2023-2024 357-360.
4. 赤松延久、長谷川潔 【再発肝細胞癌：再肝切除 vs. サルベージ生体肝移植】サルベージ生体肝移植の立場から 消化器外科 (0387-2645) 46 巻 10 号 Page1122-

1127(2023. 10)

5. 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)

学会発表

【国内学会】

赤松延久、長谷川潔

移植前ドナー特異的抗HLA抗体陽性症例におけるリツキシマブによる脱感作療法の全国調査

※以上、第123回日本外科学会定期学術集会 グランドプリンスホテル新高輪 2023年4月)

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

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

ハイブリッド手術室での肝移植後血管合併症に対する治療

市田 晃彦、赤松 延久

当科における肝移植後エベロリムスの使用とその効果

赤松延久、長谷川潔

当科における胆管胆管吻合の現状と成績

赤松延久、長谷川潔

東京大学における肝移植の歴史と継承

高橋 龍玄、赤松 延久

肝腎症候群に対する肝移植前の治療効果が長期予後に及ぼす影響

早川 智彬、市田 晃彦、長谷川潔

血液型不適合移植の術後成績 -リツキシマブを用いた脱感作の有効性と注意点-

※以上、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)

赤松 延久、長谷川 潔

Unmet need among liver transplantation for HCC in the era of expanded criteria -

斐 成寛、赤松延久、長谷川潔

再発率0%を目指す Intermediate stage 戦略 -肝移植という癌治療-

※以上、JDDW2023 (神戸国際会議場、2023年11月)

前田 浩志、赤松延久、長谷川潔

10年間の調査結果から示唆される組織摘出における医師の負担とチーム編成の課題

三瓶祐次、赤松延久、長谷川潔

コロナ禍における東日本組織移植ネットワークドナー情報の推移

箱田浩之、赤松延久

肝移植後の門脈合併症に対する治療

赤松延久、長谷川潔

私が経験した印象深い Miracle Recovery  
Cases

金子順一、長谷川潔  
高齢レシピエントに対する肝移植の成績

関 裕介、赤松延久、長谷川潔  
ヒト凍結同種静脈グラフト移植における病  
理・免疫組織化学的検討

西岡裕次郎、赤松延久、長谷川潔  
院における非アルコール性脂肪肝炎（NASH  
）に対する生体肝移植後成績

市田晃彦、赤松延久、長谷川潔  
当科における再肝移植の術後成績

※以上、第58回日本移植学会総会（京都市  
勧業館 みやこめっせ、2023年9月）

裊 成寛、赤松延久、長谷川潔  
急性肝不全診断時における予後予測の重要  
性—移植施設の見地から

※以上、第59回日本肝臓学会総会（奈良県  
コンベンションセンター、2023年6月）

赤松延久、長谷川潔  
肝癌に対する肝移植の適応拡大と今後の課  
題

※以上、第78回日本消化器外科学会総会（  
函館アリーナ、2023年7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