

肝移植により変貌を遂げた肝臓病診療

市 田 隆 文

順天堂大学医学部消化器内科

Newly Development of Medical Care for Liver Diseases After the Clinical Establishment of Liver Transplantation

Takafumi ICHIDA

*Department of Gastroenterology
Juntendo University School of Medicine*

Abstract

Corresponding with the development of liver transplantation, revolutionary progression of medical care for the various liver diseases was emphasized. One particular event is to know the prognosis and estimation of the survival of the patient objectively. And indication of a liver transplant treatment for fulminant hepatic failure increased in clinical. Furthermore, chronic hepatic insufficiency of irreversible was saved life of by liver transplantation as well as hepatocellular carcinoma. In addition, intractable hepatic disease will be elucidated by research of recurrent primary disease after liver transplant such as primary biliary cirrhosis. Now the magnitude is faced to whether hepatitis B and hepatitis C positive liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma could be managed by liver transplantation.

Key words: Living donor liver transplantation, viral liver disease, hepatocellular carcinoma, fulminant hepatic failure

はじめに

肝移植医療の定着に連れて、従来の肝臓病診療の常識が覆されたり、不可能であろうと考えられ

た病態解明が可能に成ってきた。単に臓器を取り替え、その生存率を高める状況から、肝移植に関わる病態の解明が難治性疾患をはじめとする肝疾患の病態解明に深く関わる事が判明してきた。

Reprint requests to: Takafumi ICHIDA
Department of Gastroenterology
Juntendo University School of Medicine
2-1-1 Hongou Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8421 Japan

別刷請求先:
〒113-8421 東京都文京区本郷二丁目一番一号
順天堂大学医学部消化器内科 市田隆文

$9.57 \times \log \text{ creatinine mg/dL} + 3.78 \times \log$
 $\text{bilirubin mg/dL} + 11.20 \times \log$
 $\text{INR} + \text{etiology (0; cholestatic and alcohol, 1; otherwise)}$
 (www.mayo.edu/int-med/gi/model/mayomodl.htm)

図1 MELD スコア

本稿ではそれら項目に関して概説する。

1. 客観的に患者の予後、予測を知ることが重要になってきた。

末期肝硬変(1)に対する生体肝移植(2)には幾つかの問題点がある。その中でも術前の問題としては肝移植の適応時期である。従来から生体肝移植の場合も脳死肝移植と同様にCP(Child-Pugh)スコアを用いた医学的緊急度を参考に肝移植の順位付けを行ってきた。最近ではさらにその中でも3ヶ月以内の予後を推測するMELD(Model of end liver disease)スコアが評価され、今日ではUNOS(United nation of organ sharing)を初めとする肝移植候補者の順番の決定に重要な役割を演ずるようになってきた。そこで、Waiting listの脳死肝移植candidateの死亡率増加に伴う適切な順位の再構築として生まれたMELDスコア(図1)が果たして生体肝移植において、肝移植の時期決定に重要な役割を演じるか否かを、自験例35例でCPスコアと比較検討し、末期肝硬変に対する生体肝移植の適応時期を検証した。

その結果、原発性胆汁性肝硬変とウイルス性肝硬変との間ではCPスコアはほぼ同じであるが、MELDスコアは原発性胆汁性肝硬変で有意に高値をとることが示された。米国ではMELDスコアでの平均3ヶ月死亡率は10点未満で1.9%、20点未満で6.0%、30点未満で19.6%、そして40点未満で52.6%、40点以上71.3%とされ、同様にCPスコア9点以下で4.3%、12点以下で11.2%、13点以上で40.1%と脳死肝移植での各々の分類での成績が報告されている。

この脳死肝移植の成績と自験例を比較検討すると、生体肝移植症例はCPスコアに比してMELDスコアが低い病態で生体肝移植の適応が考慮されていることが判明した。さらに、MELD

スコアの高値例では予後が比較的不良であることも見出された。すなわち、ウイルス性肝硬変は原発性胆汁性肝硬変に比して、比較的MELDスコアが低い病態で生体肝移植が施行されていた。原発性胆汁性肝硬変は肝不全末期まで血清アルブミン値や凝固系たんぱく質が良く保たれ黄疸の極期まで生体肝移植の実施が延ばされるが、ウイルス性肝硬変は非代償性状態が早期に出現し、生体肝移植の実施が比較的早期に考慮されていることを物語っている。したがって、ウイルス性肝硬変の生体肝移植の適応時期はCPスコアで12点以上を呈した場合であり、その中でもMELDスコアを経時的に計算し、高値をとるような傾向があれば直ちに実施すべきと考えられた。

2. 急性肝不全、とりわけ劇症肝不全に対する肝移植成績の向上は治療のoptionとして重要な位置を占めるようになった。

劇症肝不全に対する内科的治療法と外科的治療法との臨床成績の比較評価は、同一施設での前向き研究としては困難である。現状では厚生労働省の班研究での劇症肝炎の全国調査と、同班研究で施行した著者の研究結果ならびに日本肝移植研究会の成績を比較するしか方法はない。現時点で適切な医療形態が整えば内科的治療よりも生体肝移植の治療成績のほうが明らかに救命率の点で勝っていることが判明している。

劇症肝不全に対する内科的治療法には多くの薬剤や治療方針があるが、現在では血漿交換と血液濾過透析を中心とした治療法が主体である。このような内科的治療法を総合した治療成績をまとめると、最近では全体の救命率が49%に上昇し、特に急性型劇症肝不全で69%まで回復することが判明してきた。しかしながら亜急性型では最新の内科的治療法にもかかわらず30%と明らかに劣り、未だに亜急性型劇症肝不全が治療抵抗性の様相を呈していることが窺える。

一方、成人劇症肝不全に対する生体肝移植57例を集計すると、生体肝移植による救命率は急性型で83%、亜急性型で69%と極めて良好で、劇症肝不全症例全体では74%の高率であった。生存率は欧米の脳死肝移植と同様に最初の6ヶ月で

その生存率は低下するが、後の2, 3年生存曲線はプラトーに達し、3年生存率は急性型で84%, 亜急性型で68%, 合計73%と極めて良好であった。現在、臨床の場で用いられている劇症肝不全に対する肝移植の適応基準は日本急性肝不全研究会が1996年にまとめた基準が現在正式な脳死肝移植適応基準となっている。しかし、この適応基準も解釈により肝移植実施を遅らせることもあり、臨床の現場ではさらに簡潔な適応基準が求められている。その代表的な基準として与芝と平澤らの式が上梓されている。両者ともに内科的治療に反応せず、肝臓の萎縮を認める症例は肝臓の再生能力が欠如しているものとして肝移植の適応基準に挙げている点が特徴である。すなわち、劇症肝不全で亜急性型の多くは内科的治療にも反応することが少なく、かつ肝臓の萎縮を認める場合は肝再生の不良状態と考えて肝移植の適応とする簡潔な適応基準式である。特に、移植後の状態を見ると、死因の大半は肝移植後3ヶ月以内生じる感染症であり、その他に脳血管障害も認められる。すなわち、肝移植前の状態が悪ければ悪いほど術後にその影響を及ぼし、感染症などで不幸な転帰を取る。いずれにせよ、劇症肝不全に対する生体肝移植の成績は現時点で内科的治療法を凌駕していることが判明したが、移植時期を失することのない肝移植の実施が臨床的に極めて重要であることに間違いはない³⁾⁴⁾。

3. 難治性の肝疾患の病態解明に原疾患の再発を見ることから動物実験でなくヒト材料で行うことが可能になってきた。(原発性胆汁性肝硬変など)

難治性肝疾患の原発性胆汁性肝硬変における肝移植の問題点として病態解明に関連する事実として原発性胆汁性肝硬変が肝移植後、再発することが挙げられる。1982年 Neuberger らが報告して以来多くの施設から血清学的指標のみならず組織学的に原発性胆汁性肝硬変の再発を示唆する報告が相次ぎ、現在でも国際的に論争になっている。これらの報告をまとめると原発性胆汁性肝硬変は脳死肝移植後約10%前後にその再発を認めるというコンセンサスが得られつつあると考え

て差し支えないであろう。一方、成人生体肝移植例を検討すると不思議なことに欧米の脳死肝移植例に比してAMAの再上昇、IgMの再上昇ならびに組織学的に特有の胆管炎の像が多く観察され、原発性胆汁性肝硬変の再発が同胞でも脳死例と生体例とではその頻度が異なることが示唆された。すなわち、親子や兄弟姉妹などの近親者をドナーとする生体肝移植では邦人の場合、脳死肝移植例に比して高率に再発するということが判明した。その理由として手術方式、免疫抑制剤の種類、人種間等が考えられるが原発性胆汁性肝硬変の傷害目標部位である胆管上皮細胞にHLAクラスII抗原が描出され、これを目標としたリンパ球傷害が最初の傷害機構と考えると生体肝移植のドナーの大半が近親者で同じHLAクラスII抗原を有することより再発の可能性を持つと考えても不思議ではない。今後、難治性肝疾患の筆頭である原発性胆汁性肝硬変の病態解明に深く関わる現象として重要な意義がある⁵⁾。

4. 非可逆的な慢性肝不全はもとより肝細胞癌も肝移植により救命されることが分かり、治療体系が変わった。

肝移植の外科的手技や術中術後の管理が向上しても、肝移植後の周術期死亡率は依然高率である。しかし、術後短期間で再発を免れた長期間の観察では再発例が極めて少ないことは特筆すべき点である。すなわち、ウイルス性肝細胞癌は異時性多中心性発癌であるため、一度発現した肝細胞癌は高率に他部位再発を来す高がん化状態と考えられる。したがって、肝細胞癌に対して肝移植で治療するのでなく、高がん化状態の母体ともに肝移植で治療すると考えれば理解しやすい。すなわち、初回治療での無再発生存に期待しながら内科的あるいは外科的局所制御を確実にを行い、経過観察中に予想はされたものの異時性多中心性再発を来した時が肝移植の適応を考える時期と考えるのは如何であろうか。

いずれにしても、肝細胞癌に対する肝移植を考える上で、肝細胞癌の再発を抑止することが最も重要と考える。この再発を規定する因子としては①画像上もしくは血中 micrometastasis の的確な

術前診断, ②肝移植術中の腫瘍細胞播種の予防努力と手術技術, ③免疫抑制剤の適切な使用と免疫寛容状態への誘導, ④適切な化学療法のレジメの作成, ならびに⑤B型肝炎ウイルス(HBV), C型肝炎ウイルス(HCV)に対する抗ウイルス剤, 中和抗体による prophylaxis と post transplant treatment などが考えられる⁶⁾.

5. ウイルス肝炎の再感染による新たな病態が出現してきた.

HBVは肝移植後に, その再感染により重症型肝炎の発症や肝硬変への短期間での移行を呈する. しかも, その病態は重篤でQOLは極めて悪く, 致命的な状態に陥ることが多い. その中でも, 従来のリンパ球を主体とした免疫反応による肝炎とは異なった病態が重症型肝炎と同様な病態を示し, 致命的となることが判明してきた. この病態は Fibrosing cholestatic hepatitis と称され, 臓器移植後の免疫抑制療法施行中や種々の免疫不全状態で認められ, この場合HBVの著明な増殖に関連して起こる肝不全とされている.

このため肝移植後のHBV再感染に対する予防法が確立されつつある. その代表的な方策が高力価HBs抗体含有免疫グロブリン(HBIG)とラミブジンによる prophylaxis である.

HBVの再感染予防に最初に用いられたのがHBIGである. 適切な抗体価が維持できれば, 再感染は防止可能であると思われ, 現実には高価ではあるが継続投与にてHBVの再感染から免れてQOLを損なうことなく長期生存している症例が多くある. ついで, 1995年にB型慢性肝炎に対するラミブジンの臨床効果が報告されると同時に肝移植にも prophylaxis の主要薬剤として用いられるようになった. そして, 今日ではラミブジンとHBIG併用によるHBVに対する prophylaxis が成功を取めている. すなわち, 肝移植前にラミブジン100mgから150mgを投与し, このラミブジンは継続投与のまま肝移植後にHBIGを併用することにより, 術後のHBVに対する prophylaxis が90%以上の確率で成功するようになって来た.

いずれも最近の報告で, 長期経過観察が成されていないために, 長期予後を論じることは困難で

あるが, 明らかに肝移植後の重症型肝炎などHBVの再感染が抑制されていることは事実である. したがって, 長期予後が十分期待される予防法と考え, 現時点で肝移植前のラミブジンによる priming と術後の継続投与ならびに術後のHBIGがHBs抗原陽性でHBe抗原やHBVDNA陽性例に対するもっとも有効な予防治療法と考えられる⁷⁾.

6. 今後の最大の問題点はウイルス性肝炎, とりわけ国民病としてのC型肝炎対策にこの肝移植医療をどのように取り込むかである.

HCV陽性レシピエントは長い経過を見た場合, 例えば10年から15年の経過では非HCVレシピエントに比して, 明らかに生存率が低下することがスペインのグループから報告され, さらにHCV群の死因が主にHCVの再感染に起因するとされた. すなわち, HCV陽性レシピエントが最近, 明らかにその生存率が低下しているという事実が判明した訳である. 例外的な施設を除くと, 現在ではHCV陽性レシピエントの大半は肝移植後のHCV再感染を認め, 大多数の患者で組織学的に肝炎の徴候を呈するようである. このような病態が生体肝移植を中心として発展しているわが国のHCV陽性レシピエントにも認められるか, 興味深いところである. 2003年10月に開催された日本肝臓学会シングルトリックカンファレンスで, 中澤らはわが国のHCV陽性レシピエントの肝移植後病態をアンケート調査し, 経過観察期間の平均14ヶ月で218症例中103例(47%)にC型肝炎の再発を認め, 103例中9例がHCV再発に関連した死亡と報告し, 脳死肝移植を中心とした欧米の報告とあまり差異が無い印象を受けた.

術後, 肝硬変へ進展する頻度は5年間で20-30%と高率である. あるいは平均45ヶ月の観察で約半数が肝炎の再発を認め, 三分の一が肝硬変へ進展したとされている. そして, ドナーの年齢40歳以下と50歳以上で線維化の進展は異なり, 平均7.7年で肝硬変へ進展したレシピエントはいずれも高齢者群であったとされている. いずれにせよ, 移植後, HCV再感染を生じたレシピエントは肝硬変への進展が極めて早いことが認識され出した. このことは1990年以降, HCVレシピエン

表1 2000年以降の post transplant treatment の成績

報告者(症例数)	IFN量 (回数)	リバビリン期間	ETVR	SVR	脱落/減量	
Samuel (28)	2b/3M/ (3x/w)	1000	12M	21%	16/28	
Bizollon (54)	?/3M/ (3x/w)	?	6M	26%		
Shakil (38)	?/3M (3x/w)	800	12M	18%	16/38	
Lavezzo (57)	2b/3M/ (3x/w)	800	6M	23%	17%	51%
Kornberg (15)	2b/3M/ (3x/w)	600	12M	64%	88%	2/15
Narayanan (26)	2b/3M/ (3x/w)	1000	12M	35%	23%	13/26
Wiesner (9)	2b/3M (3x/w)	600	12M	11%	?	8/ 9
Alberti (18)	?3M (3x/w)	600	12M	44%	27%	?
Ahmad (20)	2b/3-5 (3x/w)	600	12M	20%		5/20
De Vera (32)	?/1.5-3M (3x/w)	400	12M	9%		13/32
Coltler (12)	2a/3M (3x/w)	-	12M	50%	?	7/ 8

トの再移植例が増加している事実と合わせると、その事態の深刻さが理解されるであろう。このように一旦、HCVに再感染し、慢性肝炎に陥ったレシピエントは通常の慢性肝炎と異なり、肝硬変への進展が極めて早いことは驚くべき事実である。そして、この肝硬変への急速な進展の原因としてドナーの年齢の高さが示唆されている。しかし、それ程事実は単純ではないと思われる。さらなる事実の積み重ねは勿論、免疫抑制剤の種類の変遷、ウイルスの変異など調査することは極めて多い。単純に、結論を導き出すには早すぎるように思える。

上記の通り、術後ほとんどの症例でHCVの再感染が成立するという臨床事実から、如何に術前治療を施して再感染を抑えるか、再感染後は如何にウイルス治療を含めて線維化の進展を抑えるかに焦点を合わせなければならない時期に来ていると考える⁷⁾。

当初、インターフェロンの単独投与が行われたが、期待された効果は得られず、時に拒絶反応を誘発するとして多くの施設では施行されなかった。しかし、事態の重大さに気付いてから、すなわち2000年以降、盛んに臨床試験が試みられてきた(表1)⁸⁾。総て欧米の報告であるため、感染

時期の相違、ウイルスのサブタイプの違い、人種間の相違など一概に本邦での慢性肝炎や肝移植後の慢性肝炎に対する治療結果と比較検討することは困難である。そこで得られつつある結論は、インターフェロン単独療法よりインターフェロンとリバビリン併用療法の方がウイルス排除やトランスアミナーゼ値の正常化率は高率である。しかし、半数以上のレシピエントで併用療法の中止か薬剤投与量の減量などで、当初の目的を達せられずに治療を断念する症例が圧倒的に多いとされている。

HCV陽性の肝硬変に対する肝移植に関して、最近の臨床結果から以下の点に集約される。1) ほぼ100%、肝移植後にHCVは再感染する。2) 5年生存率は62%から80%である。3) 5年以内に約20%は肝硬変へ進展し、平均10年で肝硬変へ進展する。4) これらの半数は一年以内に非代償性肝硬変へ進展する。5) 時に重症型肝炎惹起やFibrosing Cholestatic Hepatitisの出現を見る。6) HCV陽性肝硬変の再移植の許可は決定していない。そして、7) PEGとリバビリンはpoorly toleratedとされている。

おわりに

肝移植医療は集学的医療の典型例として他科あるいはパラメディカルとの連携が不可欠な診療である。しかも、従来の医療とは違う新しい局面を迎えだしていることも理解できるであろう。この2004年1月1日から特掲診療料の施設基準等及びその届け出に関する手続きの取り扱いについての一部改正で診療報酬点数表改正にともない、生体肝移植の対象疾患が従来の疾患に加えて、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎の名称の追加、多発肝嚢胞、カロリー病、肝硬変(非代償期)、肝細胞癌(ミラノクライテリア遵守)が追加され、年齢の制限が撤廃された。すなわち、成人の肝疾患のほとんどが保険診療で行えることとなった。今後、益々この医療の進展を脳死肝移植と合わせて進めたいと考える。

文 献

- 1) 市田隆文：肝硬変，肝移植．別冊NHKきょうの健康 肝臓・胆のう・すい臓の病気．監修小俣政男，日本放送出版協会，東京，64-77，2003．
- 2) Ichida T, Matsunami H, Kawasaki S, Makuuchi M, Harada T, Itoh S and Asakura H: Living related donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 122: 275-276, 1995.
- 3) Ichida T: Artificial liver support system for fulminant hepatic failure as bridge — use to living donor liver transplantation. *Internal Med* 42: 920-921, 2003.
- 4) Ichida T: Dose brain damage (Hepatic encephalopathy) improved without any complication and sequellae after liver transplantation. *Internal Med* 39: 871-872, 2000.
- 5) 市田隆文：肝移植後における原疾患の再発とその対応．*肝臓* 42: 63-75, 2001.
- 6) 市田隆文：肝癌に対する肝移植．劇的な予後の改善が見込めないという立場から．*Frontiers in Gastroenterology* 7: 2002-2007, 2002.
- 7) Ichida T and Satoh Y: Prophylaxis and post-transplant treatment of viral hepatitis in living donor liver transplantation. In: *Current Issues in Liver and Small Bowel Transplantation*, Keio University International Symposia for Life Sciences and Medicine Volume 9. Edited by M Kitajima, M Shimazu, G Wakabayashi, K Hoshino, M Tanabe, S Kawauchi, Springer-Verlag, Tokyo, 62-71, 2002.
- 8) 市田隆文：C型肝炎と肝移植に関する最近の話題と問題点．*Hepatic Transplantation* 1: 2-5, 2003.