

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月14日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591642

研究課題名（和文）安全で確実な肝移植術後免疫抑制剤離脱プロトコール作成に関する研究

課題名（英文）Can we make a safe protocol for withdrawal from maintenance immunosuppression after liver transplantation?

研究代表者

内山 秀昭（UCHIYAMA HIDEAKI）

九州大学・大学病院・特任講師

研究者番号：70380425

研究成果の概要（和文）：生体肝移植後の安全で確実な免疫抑制剤減量プロトコール作成を目的として、肝移植術後のドナーに対する免疫反応の強さを定量化することを試みた。ドナーとレシピエントのリンパ球混合培養反応は術後も減弱することなく、免疫抑制剤減量の指標にはならないことが判明した。ドナーとレシピエントの間の HLA のミスマッチ数が多ければ術後のグラフトロス（慢性拒絶）が多く起こっており、免疫抑制剤の減量には慎重に対処しなければならないことが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We tried to quantify the strength of recipients' immune responses against a respective donor in order to establish a safe protocol for withdrawal from immunosuppressants after living donor liver transplantation. Recipients' mixed lymphocyte reaction against a respective donor never weakened even long after liver transplantation, which indicated that mixed lymphocyte reaction cannot be used as an indicator for recipients' immune reaction against donors. On the other hand, the more HLA mismatches between donors and recipients existed, the more graft were lost. Recipients with high HLA mismatch should not reduce their dosages of immunosuppressants.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：肝移植

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：肝移植、免疫抑制剤、免疫寛容、拒絶反応、HLA

1. 研究開始当初の背景

肝移植をはじめ臓器移植後は拒絶反応抑制のために免疫抑制剤の服用を生涯必要とする。免疫抑制剤の長期的服用は、経済的な負担のみならず、悪性腫瘍の発生、易感染性、腎不全などの副作用が問題となる。移植肝は

心臓や腎臓などと比較して拒絶反応が起こりにくい臓器と考えられており、免疫抑制剤を中止しても約3割に全く拒絶反応が起こらないことが知られている。このことから肝移植術後の多くの患者は免疫抑制剤を過剰服用している可能性がある。しかしながら適切

少量の免疫抑制剤を内服しているかどうかの指標はないのが現状で、免疫抑制剤を試しに減量して拒絶反応が起これば量を戻すといった方法を行っているのが現状である。

2. 研究の目的

肝移植後の安全で確実な免疫抑制剤からの離脱プロトコル作成の基礎的、臨床的検討を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 生体肝移植術後の患者においてドナーに対するリンパ球混合培養反応 (MC) を行った。ドナーに対する MC が第 3 者に対する MC よりも低下していれば、ドナーに対する部分的な免疫寛容状態が存在するとして、安全に免疫抑制剤が減量可能と仮定される。
 (2) これまでの生体肝移植 346 症例のドナーとレシピエントの HA (HA A, HA B, HA DR) の組み合わせを検査し、移植後肝不全の頻度と HA のミスマッチとの関連を検討した。

4. 研究成果

(1) これまでに 11 例の肝移植後 MC を行った。これを 62 例の術前 MC と比較したが、明らかな MC の低下は認められなかった。この結果から肝移植後の免疫寛容の指標には MC は適当ではないことが示された (図 1)。

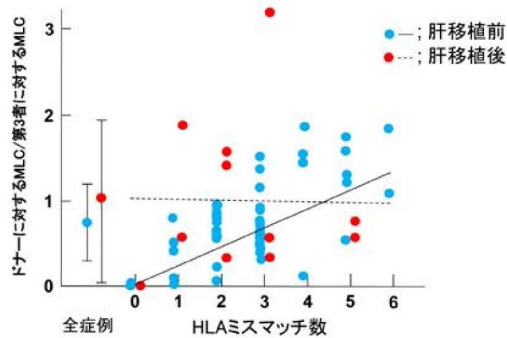


図1. 肝移植前と肝移植後のMLCの比較

(2) 次にドナーとレシピエントの HA ミスマッチ数 (MM) と肝移植グラフト生着率の関係を調べた。HA のミスマッチ数が多いほどグラフト生着率は低下していた (図 2)。図 2 は肝癌の再発による患者死亡など全てのグラフトロスを含めて検討しており (gross graft survival)、真のドナーに対するレシピエントの反応を検査しているとは言えない。そこで肺炎による患者死亡や肝癌の再発など明らかにドナーに対するレシピエントの免疫反応が原因でない症例を除いた HA ミスマッチ数 (MM) と肝移植グラフト生着率の関係 (net graft survival) を検討したのが

図 3 である。

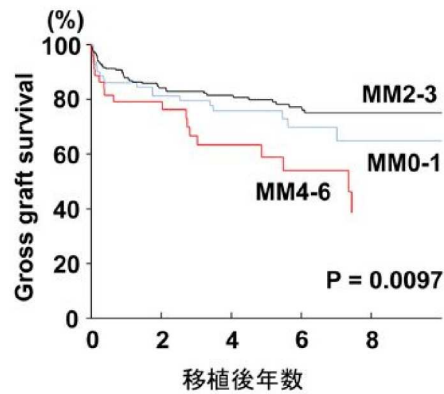


図2. 粗グラフト生着率(gross graft survival)

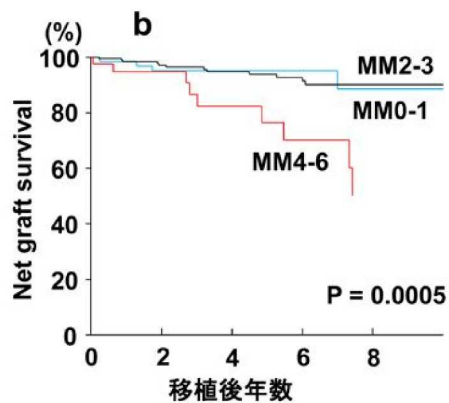


図3. 純グラフト生着率(net graft survival)

図 3 において HA ミスマッチ数とグラフト生着率との関連は一層明らかとなった。特にミスマッチ数が 0 の場合は純グラフト生着率は 100% であった。

表 1. 生体肝移植術後移植肝不全の危険因子に対する単変量解析

危険因子	N	ハザード比	P 値
ドナーに対するレシピエント HLA ミスマッチ数	4-6	4.40	.000
	0-3		
ドナー性	女性	2.06	.051
	男性		
ドナーとレシピエントの性別一致	不一致	1.75	.148
	一致		
ドナー年齢	>35	2.15	.053
	35 以下		
ドナーとレシピエントの関係	非血縁者	3.93	.000
	血縁者		
血液型	不適合	1.33	.780
	適合		
グラフト重量-レシピエント体重比	<0.9	1.25	.584
	0.9 以上		

表1に生体肝移植術後移植肝不全の危険因子の単変量解析の結果を示す。単変量解析の結果はドナーに対するレシピエントHLAミスマッチ数が4以上およびドナーが非血縁者であることが統計学的有意な危険因子であった。この2つを用いて多変量解析を行うとレシピエントHLAミスマッチ数が4以上であることが唯一の統計学的有意な危険因子であることが判明した。以上の結果からHLAミスマッチ数が0の場合は比較的安全に免疫抑制剤が減量可能で、4以上の場合は免疫抑制剤減量に慎重であるべきと考えられる。

(3)表2に九州大学におけるドナーからレシピエントへの1方向のHLAミスマッチ症例の一覧を示す。ミスマッチ0の場合は純グラフト生着率は100%であるが、3例に致命的GHDが起こっていた。ミスマッチが0の場合にはグラフトは拒絶されにくい、グラフトと共にレシピエント体内に入ってきたリンパ球も拒絶されないために生き残り、それがGHDの原因になることが示唆された。

表2.九州大学病院でのドナーからレシピエントへの1方向の

HLAミスマッチ症例一覧.

	ドナーの 関係	A	B	DR	R→DMM	GVHD?
		locus	locus	locus	D→RMM	
1	レシピエント	24,31	61,52	12,2	0	非発症
	ドナー	母	24,-	52,-	2,-	3
2	レシピエント	24,33	62,44	4,6	0	発症
	ドナー	息子	33,-	44,-	6,-	3
3	レシピエント	31,24	51,52	14,15	0	発症
	ドナー	息子	24,-	52,-	15,-	3
4	レシピエント	24,33	52,44	15,4	0	非発症
	ドナー	息子	24	52	15	3
5	レシピエント	24,31	7,61	1,15	0	非発症
	ドナー	息子	24,-	7,61	1,15	1
6	レシピエント	2,11	46,51	8,14	0	非発症
	ドナー	息子	2,-	46,51	8,-	2
7	レシピエント	2,24	52,54	14,15	0	非発症
	ドナー	配偶者	2,24	52,54	15,-	1
8	レシピエント	24,33	54,58	4,12	0	発症
	ドナー	息子	24,-	54,-	4,-	3

R→DMM:ドナーに対するレシピエントのHLAミスマッチ数

D→RMM:レシピエントに対するドナーのHLAミスマッチ数

(4)表3にこれまでに九州大学病院以外で、日本で報告されている、生体肝移植術後の致命的GHDの症例を示す。全例でドナーに対するレシピエントのHLAミスマッチが0で、レシピエントに対するドナーのミスマッチが2または3であった。

表3.九州大学病院以外で日本で報告されている

致命的GVHD症例.

	ドナーの 関係	A	B	DR	R→DMM
		locus	locus	locus	D→RMM
1	レシピエント	24,31	52,62	9,15	0
	ドナー	24	52	15	3
2	レシピエント	24,31	52,35	15,8	0
	ドナー	24	52	15	3
3	レシピエント	33,26	44,40	13,9	0
	ドナー	33	44	13	3
4	レシピエント	24,2	52,61	15,8	0
	ドナー	24	52	15	3
5	レシピエント	2,23	44,54	13,4	0
	ドナー	2	44	13	3
6	レシピエント	33,3	44	13,4	0
	ドナー	33	44	13	3
7	レシピエント	24	52,59	15,8	0
	ドナー	24	52	15	2

R→DMM:ドナーに対するレシピエントのHLAミスマッチ数

D→RMM:レシピエントに対するドナーのHLAミスマッチ数

(5)以上の結果から生体肝移植におけるHLAは極めて高い移植肝生着に関わっているだけでなく、発症するとほぼ致命的となるGHD発症に密接に関わっていることが判明した。ドナーに対するレシピエントのHLAミスマッチが0の場合には免疫抑制剤減量が安全に行うことが可能であることが示唆される。しかしながらドナーに対するレシピエントのHLAミスマッチが0であるがレシピエントに対するドナーのHLAミスマッチが2または3である場合には、致命的GHDを発症する危険が高いため、このような組み合わせの生体肝移植は原則禁忌であるといえる。HLAは生体肝移植において、いわゆる“両刃の剣”と言える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

Uchiyama H, Kayashina H, Mitono R, Shirabe K, Yoshiyumi T, Ikegami T, Soejima Y, Mitsuura T, Taguchi T, Mehara Y
 Relevance of HLA compatibility in living donor liver transplantation: The double-edged sword associated with the patient outcome (Clinical Transplantation. In press. 査読あり)

[学会発表] (計 3 件)
第 27 回日本肝移植研究会 (2009 年 7 月 10-11 日 静岡) 生体肝移植後に発症した代謝性疾患の検討 武石 一樹、武富 紹信、戸島剛男、福原 崇介、森田 和豊、梅田 健二、植田 茂、井口 友宏、實藤 健作、永田 茂行、杉町 圭史、池上 徹、祇園 智信、副島 雄二、前原 喜彦

XXIII International Congress of The Transplantation Society (August 15 – 19, 2010 Vancouver, Canada) Extra-anatomical hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation: lessons from 352 transplants. Uchiyama H, Shirabe K, Taketomi A, Soejina Y, Ninomiya M, Kayashima H, Mehara Y.

The 8th Japan-Korea Transplantation Forum (October 20 – 22, 2010 Kyoto, Japan) Graft failure caused by chronic rejection after living donor liver transplantation: incidence and risk factors. Uchiyama H, Shirabe K, Taketomi A, Yoshizumi T, Harada N, Ijichi H, Mehara Y.

[図書] (計 1 件)

Uchiyama H, Shirabe K, Taketomi A, Soejina Y, Yoshizumi T, Ikegami T, Harada N, Kayashima H, Mehara Y. Microvascular hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation. In Liver Transplantation/Technical issues and complications, edited by Abdel dayem Hand Alam N. In Tech; 2012, p. 65-82.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内山 秀昭 (UCHIYAMA HIDEAKI)
九州大学・大学病院・特任講師
研究者番号：70380425

(2) 研究分担者

二宮 瑞樹 (NINOMIYA MIZUKI)
九州大学・大学病院・特任助教
研究者番号：30546461

萱島 寛人 (KAYASHIMA HIROTO)
九州大学・医学研究院・助教
研究者番号：80546557

(3) 連携研究者

該当なし