

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 26 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461929

研究課題名(和文) 過小グラフトを用いた成人生体肝移植における至適免疫抑制療法に関する研究

研究課題名(英文) Optimal immunosuppressive therapy after living liver transplantation in adult

研究代表者

尾形 哲(Ogata, Satoshi)

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：40444583

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：生体肝移植後の感染症あるいは拒絶反応の発症は、肝容量が不十分な術後早期において、しばしば致命的な肝機能障害の原因となる。このため、生体肝移植における免疫抑制導入療法は、全肝移植に比べてより厳密な術後管理が要求される。

我々は、タクロリムス、メチルプレドニゾロン、MMFの3剤併用肝移植後免疫抑制導入療法、特により低容量のタクロリムスを用いることにより、合併症の低下を試みた。その結果、拒絶反応の発症率も許容範囲内であり、カルシニューリンインヒビターの副作用である腎機能障害、術後耐糖以上の少ないプロトコルを確立した。

研究成果の概要(英文)：Infection or rejection following living liver transplantation often causes critical liver dysfunction with insufficient hepatic capacity in the early postoperative period. Therefore, immunosuppressive induction therapy in living liver transplantation requires more strict postoperative management than whole liver transplantation. We attempted to reduce complications by using immunosuppressive induction therapy with tacrolimus, methylprednisolone and MMF after liver transplantation, in particular using lower dose tacrolimus. As a result, the incidence of rejection was acceptable, establishing a protocol that is less than that of renal dysfunction, postoperative glucose tolerance, which is a side effect of calcineurin inhibitor.

研究分野：肝胆膵外科、肝臓移植外科

キーワード：生体肝移植 免疫モニタリング 免疫抑制剤

## 1. 研究開始当初の背景

生体肝移植後の感染症あるいは拒絶反応の発症は、肝容量が不十分な術後早期において、しばしば致命的な肝機能障害の原因となる。現在、ドナーの安全性を確保するため、左肝を優先的に用いる適応基準を採用している移植施設が多く、Small-for-size graft となる場合、術直後のリスクが高くなる傾向にある。このため、生体肝移植における免疫抑制導入療法は、全肝移植に比べてより厳密な術後管理が要求される。

肝移植後免疫抑制療法は、カルシニューリン阻害薬であるタクロリムスおよびコルチコステロイドの 2 剤併用が標準治療である。タクロリムスは術直後から 2 週まで、血中トラフレベルで 15-20ng/dL に保つプロトコルを用いている施設が多いが、腎機能障害、耐糖能異常が起こることが多く、術後管理を困難にさせる要因となっている。

上記 2 剤に加え代謝拮抗薬であるミコフェノール酸モフェチル(MMF)を加えた 3 剤併用療法を用いた場合でも、タクロリムスは 2 剤併用時より低めの 10-15ng/dL に保つ場合が多く、上記の免疫抑制剤に伴う副作用が認められる。これらを克服するためにバジリキシマブの併用やラパマイシンの使用が欧米諸国では試みられているが、本邦では保険適応となっていないのが現状である。

以上より、免疫抑制剤に伴う副作用を軽減させ、Small-for-size graft を用いた生体肝移植においても安全な免疫抑制導入療法の確立は重要かつ急務であると考えられる。

## 2. 研究の目的

術後 2 週間まで、タクロリムスのトラフレベルを低い、8-10ng/dL を目標値とし、コルチコステロイド、MMF の 3 剤を併用したプロトコルにおける、拒絶反応、腎機能障害及び耐糖能異常の各項目について検討すること。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

2011 年 9 月 2 日から 2013 年 12 月 31 日までに当科で施行した成人生体肝移植 22 例。

### (2) 免疫抑制導入プロトコル (図 1)

タクロリムスは、術後 2 週までをトラフで 8-10ng/dL、2-4 週まで 6-8ng/dL となるように、2 回/日連日血液検査を行うことにより投薬した。ステロイドは、メチルプレドニゾロン(MPSL)を 1-3 日目に 1.0 mg/kg、4-6 日目まで 0.5 mg、7-27 日目まで 0.3 mg/kg、28 日目以降 0.1 mg/kg を投与した。MMF は 500 mg/日で開始し、1000-1500 mg 連日投与した。

### MPSL (iv, mg/kg)



### MMF (po, mg)



### Tacrolimus (Trough ng/mL)

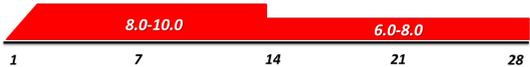


図 1 免疫抑制プロトコル

## (3) 患者背景、手術

### 年齢・性別

レシピエントの年齢は、54.5+/-9.7 (28-65) 歳、性別は男性 12 例、女性 10 例、ドナーの年齢は、46.3+/-10.9 歳(24-61)、性別は男性 9 例、女性 11 例であった。

### 適応疾患

肝移植の適応疾患は、C 型肝硬変 6 例、非アルコール性脂肪肝炎 4 例、アルコール性肝硬変 4 例、B 型肝硬変 2 例、その他 6 例であった。

### MELD score

MELD score は、10-15 2 例、16-20 6 例、21-25 10 例、26-30 2 例、30 以上 2 例、22.4+/-5.0 であった。

### 移植肝グラフト

移植肝グラフトは、左肝 13 例、右肝 9 例であった。

グラフト重量/レシピエント重量は 0.61-0.70 5 例、0.71-0.80 6 例、0.81-0.90 6 例、0.9 以上 5 例、0.82+/-0.15 であった。

### リツキシマブ術前投与

血液型不適合移植 3 例、ドナー特異的抗体強陽性 2 例。術前 2 週前にリツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> 1 回投与を施行した。術前 1 週間前から、タクロリムス及び MMF の投与を開始した。

肝移植後の免疫抑制療法は、血液型不適合あるいはドナー特異的抗体陰性例と同様のプロトコルを用いた。

(ドナー特異的抗体強陽性患者に対する肝移植は、術後成績が不良であり、これまでの報告で抗体関連拒絶反応の関与が示唆されていた。私たちは、肝移植レシピエント候補者全例に、ドナー特異的抗体価を、ビーズ法を用いて測定することにより、ハイリスク群を選別した。さらに、ハイリスク群に対し、血液型不適合移植と同様にリツキシマブの術前投与を行った。

この新しい治療戦略により、これまで予後不良であった症例群においても中長期的に良好な予後が得られることが判明した。

ドナー特異的抗体強陽性患者に対する肝移植周術期免疫抑制療法に関する研究は、本科研期間中に、免疫抑制療法に関する研究の一環として行った。

これら術後フォローアップを含む詳細な結果は、本報告書において記載すべき重要な研究成果であるが、現在論文投稿中であるため、割愛させていただいた。

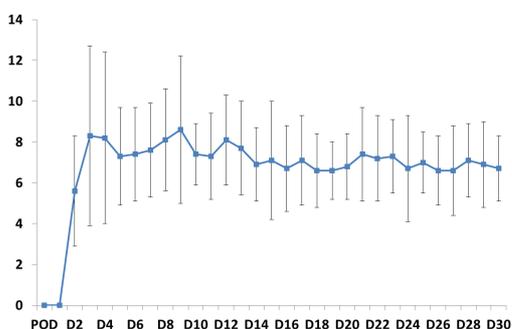
ドナー特異的抗体強陽性患者に対し、リツキシマブを術前投与する治療戦略は、今後、標準治療となりうる方法であると考えられた。リツキシマブを用いても、通常の肝移植より高頻度の合併症を来すことが判明しており、発症の機序、治療法などまだ不明な点が多い。今後さらなる研究が必要と考えられた。）

### 手術

手術時間は、11 時間 34 分+/-84 分、出血量は 9243+/-8138( 700-37445 )mL であった。脾臓摘出は、12 例に行った。

## 4 . 研究成果

### タクロリムス トラフ値(ng/mL)の実際 ( 図 2 )



タクロリムスは午前 8 時および 14 時の 2 回採血とし、血中濃度確認後、内服。

図 2 タクロリムストラフ値

### プレドニゾン投与量(mg/kg)の実際 ( 図 3 )

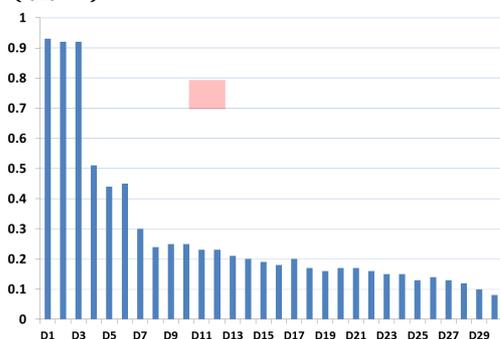


図 3 プレドニゾン投与量

### MMF(mg)投与量の実際 ( 図 4 )

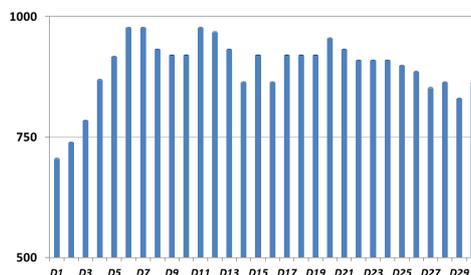


図 4 MMF 投与量

### プロトコール逸脱例

手術後 7,14,21,28 日目におけるプロトコール逸脱例は、プレドニゾンにおいてそれぞれ 2,9,12,7 例で、MMF において 2,2,4,4 例であった。ぷおとこーる逸脱の原因は、プレドニゾンで、C 型肝炎の再燃(41.7%)、サイトメガロウイルス感染(41.7%)、細菌感染(16.6%)であった。一方、MMF では、骨髄抑制(62.5%)、細菌感染(25.0%)、下痢(12.5%)であった。いずれの場合も、プロトコールにおける予定投与量より減量あるいは休薬した。

### 90 日以内拒絶反応発症頻度

急性拒絶反応は 3 例(15%)、慢性拒絶反応は 1 例(5%)に認められた。

### 90 日以内拒絶反応の治療

90 日以内拒絶反応が認められた 4 症例はいずれも、プロトコール逸脱例であり、免疫抑制剤の減量を施行していた。

症例 1 は自己免疫性肝硬変の 56 歳女性で、術後 69 日目に、外来通院中急性拒絶を認めた。メチルプレドニゾン 500 mg 3 日間投与により、軽快した。

症例 16 は非アルコール性脂肪肝炎の 65 歳女性で、術後 23 日目、サイトメガロウイルス感染により免疫抑制剤を減量したのちに急性拒絶を認めた。メチルプレドニゾン 500mg 2 日間で軽快した。

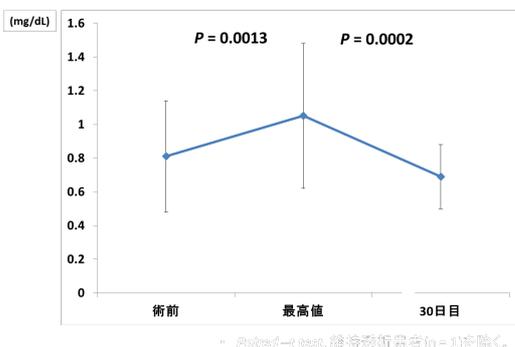
症例 18 は B 型肝硬変の 50 歳男性で、術後 66 日目、BD グルカン上昇により免疫抑制剤を減量したのちに急性拒絶を認めた。MMF 2000 mg/日を 1 か月使用することにより軽快した。上記 3 例はいずれも生存中である。

症例 10 は非アルコール性脂肪肝炎の 64 歳女性で血液型不適合により術前リツキシマブ投与を受けていた。術直後から、腹腔内感染症から敗血症に陥ったため免疫抑制剤の減量を行っていた。術後 20 日目、拒絶の診断のため肝生検を行い、慢性拒絶の診断を得た。メチルプレドニゾン 500mg 3 日間を施行。その後の治療を行ったが術後 55 日目死亡した。

### 90 日以内感染症発症率

感染症発症率は、細菌 45%、サイトメガロウイルス 50%、真菌 15%であった。

## クレアチニンの推移



Paired-t testにて解析。

クレアチニンは術前、術後最高値、30日目のそれぞれで、 $0.81 \pm 0.33$ 、 $1.05 \pm 0.43$ 、 $0.69 \pm 0.19$  mg/dLであった。術後クレアチニンは有意に上昇したが、全例術前より低値となった。

### 術後耐糖能異常

De novo diabetes mellitusの発症を認めなかった。

以上より、低用量タクロリムスによる、メチルプレドニゾロン、MMFの3剤併用肝移植後免疫抑制導入療法は、拒絶反応の発症率も許容範囲内であり、カルシニューリンインヒビターの副作用である腎機能障害、術後耐糖以上の少ないプロトコールであると考えられた。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2件)

江川裕人、尾形 哲 Rituximab 投与 ABO 血液型不適合生体肝移植における安全性と有効性に関する後方視的調査研究、移植 50、62-77、2015.

<http://doi.org/10.11386/jst.50.062>

尾形 哲、江川裕人、山本雅一、移植と最先端医療 移植(1) 肝臓 成人生体肝移植：術式の変遷と血液型不適合移植の進歩、東京女子医科大学雑誌、84(1) 1-8、2014.

〔学会発表〕(計 8件)

尾形 哲、低用量タクロリムスによる生体肝移植後免疫抑制療法、第32回日本肝移植研究会、2014年7月3日、東京。  
Satoshi Ogata, Direct Anastomosis between Suprahepatic IVC and Graft Vein for Budd-Chiari Syndrome in Living Donor Liver Transplantation, International Liver Transplantation Society, 2015年7月8日、Chicago, USA.

尾形 哲、Budd-Chiari 症候群に対する生体肝移植、第115回日本外科学会定期学術集会、2015年4月16日、名古屋。

尾形 哲、生体肝移植におけるドナー特異的抗体強陽性患者の抗体関連拒絶に対

する予防戦略、第33回日本肝移植研究会、2015年5月28日、神戸。

Satoshi Ogata, Safety of low-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil in living donor liver transplantation, 第27回肝胆膵外科学会、2015年6月11日、東京。

尾形 哲、低用量タクロリムス・ミコフェノール酸モフェチル・ステロイドによる生体簡易移植後免疫抑制療法、第70回消化器外科学会総会、2015年7月15日、浜松。

尾形 哲、生体肝移植におけるドナー特異的抗体陽性患者の抗体関連拒絶は予防できるか?、第116回日本外科学会定期学術集会、2016年4月14日、大阪。

Hiroto Egawa, Satoshi Ogata, Japanese Multicenter Study of Hepatopulmonary Syndrome in Living Donor Liver Transplantation, American Transplant Congress 2016, 2016年6月11日、Boston, USA.

〔図書〕(計 0件)

〔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 なし

### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

尾形 哲 (OGATA Satoshi)

東京女子医科大学・消化器外科・助教

研究者番号：40444583

(2) 研究分担者

江川 裕人 (Egawa Hiroto)

東京女子医科大学・消化器外科・教授

研究者番号：40293865